

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrKADCYLA®

trastuzumab emtansine pour injection

100 mg et 160 mg, poudre stérile, perfusion intraveineuse seulement

Agent antinéoplasique

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8
Canada

Date d'autorisation initiale :
11 septembre 2013

Date de révision :
13 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 264693

Kadcyla® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

© 2013–2022, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions	09/2022
---------------------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ...	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	10
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des réactions indésirables	19
8.2 Réactions indésirables identifiées lors des essais cliniques.....	20
8.3 Réactions indésirables moins courantes observées au cours des essais cliniques.....	28

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	29
8.5	Réactions indésirables identifiées après la mise en marché.....	31
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	31
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	31
9.4	Interactions médicament-médicament.....	31
9.5	Interactions médicament-aliment.....	32
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	32
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	32
10.1	Mode d'action.....	32
10.2	Pharmacodynamique.....	32
10.3	Pharmacocinétique.....	33
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		36
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	36
14	ESSAIS CLINIQUES.....	36
14.1	Essais cliniques par indication.....	36
	Cancer du sein métastatique (CSM).....	37
	Résultats de l'étude sur le CSM.....	37
15	MICROBIOLOGIE.....	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	49
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....		55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Cancer du sein métastatique (CSM)

Kadcyla (trastuzumab emtansine pour injection), administré en monothérapie, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2 chez les patients qui ont reçu au préalable un traitement par le trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent soit avoir reçu un traitement antérieur pour un cancer métastatique, soit avoir présenté une récurrence durant le traitement adjuvant ou dans les 6 mois ayant suivi l'arrêt de ce traitement.

Cancer du sein au stade précoce (CSsp)

Kadcyla, administré en monothérapie, est indiqué comme traitement adjuvant pour les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2, qui présentent une maladie invasive résiduelle après un traitement néoadjuvant à base d'un taxane et de trastuzumab.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de Kadcyla chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : aucun ajustement de la dose initiale n'est requis pour Kadcyla si les patients sont âgés de > 65 ans à < 75 ans. Les données obtenues ne suffisent pas pour établir l'innocuité et l'efficacité de Kadcyla chez les patients âgés de 75 ans ou plus (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

Kadcyla est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Il existe un risque d'erreur de médication en ce qui concerne Kadcyła (trastuzumab emtansine pour injection) et le trastuzumab. Afin de réduire ce risque au minimum, il importe de vérifier l'étiquette des fioles afin d'assurer que le médicament en préparation qui doit être administré est bien Kadcyła et non le trastuzumab. L'ordonnance de Kadcyła doit indiquer à la fois le nom commercial (la marque) et la dénomination commune (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques).**
- Toxicité hépatique : l'hépatotoxicité, l'insuffisance hépatique et le décès sont survenus lors de traitements par Kadcyła. Surveiller la fonction hépatique avant l'amorce du traitement ainsi qu'avant chaque dose. Ajuster la dose ou arrêter la médication au besoin (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).
- Cardiotoxicité : Kadcyła peut entraîner une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Évaluer la FEVG avant d'entreprendre le traitement. La surveiller pendant le traitement et, au besoin, interrompre ou arrêter définitivement la médication (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).
- Hémorragies : des cas d'hémorragie mortelle sont survenus dans les essais cliniques chez des patients ne présentant aucun facteur de risque connu, ainsi que chez des patients atteints de thrombopénie et d'autres recevant un traitement par anticoagulant et antiplaquettaire. La prudence s'impose lorsqu'on utilise de tels agents et il faut envisager une surveillance plus étroite lorsqu'il est nécessaire, pour des raisons médicales, de les utiliser en concomitance (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).
- Pneumopathie interstitielle : des cas de pneumopathie interstitielle (y compris de pneumonite), dont certains ont mené à un syndrome de détresse respiratoire aigu ou au décès, ont été signalés dans les essais cliniques sur Kadcyła. Il est recommandé de mettre fin définitivement au traitement par Kadcyła si un diagnostic de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite est posé (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).
- Toxicité embryonnaire et fœtale : Kadcyła peut nuire au fœtus ou causer sa mort. Avertir les femmes du risque pour le fœtus (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par Kadcyła peut être administré uniquement en présence d'une tumeur surexprimant HER2, dont la surexpression est déterminée par un score de 3+ selon l'immunohistochimie (IHC) ou un ratio de $\geq 2,0$ selon l'hybridation *in situ* (ISH) ou l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), évalué par une analyse validée dans un laboratoire agréé.

Il existe un risque d'erreur de médication en ce qui concerne Kadcylla (trastuzumab emtansine) et le trastuzumab. Afin d'éviter l'erreur, il importe de vérifier les étiquettes des fioles afin d'assurer que le médicament en préparation pour être administré est bien Kadcylla (trastuzumab emtansine pour injection) et non du trastuzumab. En outre, s'assurer que la dose recommandée de Kadcylla est administrée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Ces précautions éviteront le surdosage et la toxicité (voir 5 SURDOSAGE).

Administrer Kadcylla uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer.

Un professionnel de la santé ayant la formation appropriée doit procéder à la reconstitution et à la dilution de Kadcylla. Administrer Kadcylla par perfusion intraveineuse (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration). Ne pas administrer sous forme d'injection ou de bolus intraveineux.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Posologie recommandée

La posologie initiale recommandée de Kadcylla est de 3,6 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours). Ne pas administrer une dose de Kadcylla supérieure à 3,6 mg/kg.

Les patients atteints d'un CSsp doivent recevoir Kadcylla pendant 14 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'un effet toxique non maîtrisable.

Les patients atteints d'un CSM doivent recevoir Kadcylla jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'un effet toxique non maîtrisable.

Administrer la dose initiale de Kadcylla de 3,6 mg/kg par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être observés pendant la perfusion ainsi qu'au moins 90 minutes après la dose initiale afin de déceler la fièvre, les frissons ou d'autres réactions liées à la perfusion. Le risque d'infiltration sous-cutanée pendant l'administration du médicament commande une surveillance étroite du point de perfusion (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Extravasation).

Si les perfusions antérieures ont été bien tolérées, Kadcylla pourra par la suite être administré en perfusions de 30 minutes, et les patients devront être observés pendant la perfusion ainsi qu'au moins 30 minutes après celle-ci.

Ralentir ou arrêter la perfusion de Kadcylla en cas de symptômes de réaction liée à la perfusion (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions liées à la perfusion, Réactions d'hypersensibilité). Arrêter définitivement l'administration de Kadcylla en cas de réactions à la perfusion qui menacent le pronostic vital.

Modification posologique

La prise en charge des manifestations indésirables symptomatiques peut nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement par Kadcylla, selon les lignes directrices figurant au Tableau 1, au Tableau 2 et au Tableau 3.

Après une diminution de la dose de Kadcylla, ne jamais revenir à une dose plus élevée.

Tableau 1 Schéma de réduction de la dose

Schéma de réduction de la dose	Palier posologique
Dose initiale	3,6 mg/kg
Première réduction de la dose	3,0 mg/kg
Deuxième réduction de la dose	2,4 mg/kg
Nécessité d'une autre réduction de la dose	Mettre fin définitivement au traitement

Tableau 2 Lignes directrices de modification posologique pour les patients atteints d'un CSM traités par Kadcyła

Réaction indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Hausse des transaminases (AST/ALT)	Grade 2 ($> 2,5$ à $\leq 5 \times$ la LSN)	Traiter au même palier posologique.
	Grade 3 (> 5 à $\leq 20 \times$ la LSN)	Ne pas administrer Kadcyła tant que le taux d'AST/ALT n'est pas revenu à un grade ≤ 2 , puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 ($> 20 \times$ la LSN)	Arrêter définitivement l'administration de Kadcyła.
Hyperbilirubinémie	Grade 2 ($> 1,5$ à $\leq 3 \times$ la LSN)	Ne pas administrer Kadcyła tant que le taux de bilirubine totale n'est pas revenu à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement au même palier posologique.
	Grade 3 (> 3 à $\leq 10 \times$ la LSN)	Ne pas administrer Kadcyła tant que le taux de bilirubine totale n'est pas revenu à un grade ≤ 1 , puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 ($> 10 \times$ la LSN)	Arrêter définitivement l'administration de Kadcyła.
Lésions hépatiques causées par une substance	Taux sérique de transaminases $> 3 \times$ la LSN et bilirubine totale concomitante $> 2 \times$ la LSN	Mettre fin définitivement au traitement par Kadcyła en l'absence d'une autre cause probable de la hausse des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine, p. ex. des métastases au foie ou la prise de médicaments concomitants.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous grades confondus	Arrêter définitivement l'administration de Kadcyła.
Thrombopénie	Grade 3 (25 000 à $< 50\,000/\text{mm}^3$)	Ne pas administrer Kadcyła tant que la numération plaquettaire n'est pas revenue à un grade ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$), puis reprendre le traitement au même palier posologique.
	Grade 4 ($< 25\,000/\text{mm}^3$)	Ne pas administrer Kadcyła tant que la numération plaquettaire n'est pas revenue à un grade ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$), puis réduire la dose d'un palier.

Réaction indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Dysfonction ventriculaire gauche	ICC symptomatique	Arrêter définitivement l'administration de Kadcylla.
	FEVG < 40 %	Ne pas administrer Kadcylla. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG demeure < 40 %, arrêter définitivement l'administration de Kadcylla.
	FEVG : 40 % à ≤ 45 % et baisse ≥ 10 % par rapport au départ	Ne pas administrer Kadcylla. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG n'est pas revenue à ≥ 10 % du niveau initial, arrêter définitivement l'administration de Kadcylla..
	FEVG : 40 % à ≤ 45 % et baisse < 10 % par rapport au départ	Continuer le traitement par Kadcylla. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG > 45 %	Continuer le traitement par Kadcylla.
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle ou pneumonite	Arrêter définitivement l'administration de Kadcylla.
Neuropathie périphérique	Grade 3 ou 4	Ne pas administrer Kadcylla jusqu'à ce que la manifestation atteigne un grade ≤ 2.

Tableau 3 Lignes directrices de modification posologique pour les patients atteints d'un CSsp traités par Kadcylla

Réaction indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Hausse du taux d'alanine transaminase (ALT)	Grade 2 ou 3 (> 3 à ≤ 20 × la LSN le jour du traitement prévu)	Ne pas administrer Kadcylla tant que le taux d'ALT n'est pas revenu à un grade ≤ 1, puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 (> 20 × la LSN à tout moment)	Arrêter définitivement l'administration de Kadcylla.
Hausse du taux d'aspartate transaminase (AST)	Grade 2 (> 3 à ≤ 5 × la LSN le jour du traitement prévu)	Ne pas administrer Kadcylla tant que le taux d'AST n'est pas revenu à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement au même palier posologique.
	Grade 3 (> 5 à ≤ 20 × la LSN le jour du traitement prévu)	Ne pas administrer Kadcylla tant que le taux d'AST n'est pas revenu à un grade ≤ 1, puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 (> 20 × la LSN à tout moment)	Arrêter définitivement l'administration de Kadcylla.
Hyperbilirubinémie	Taux de bilirubine totale > 1 à ≤ 2 × la LSN le jour du traitement prévu	Ne pas administrer Kadcylla tant que le taux de bilirubine totale n'est pas revenu à ≤ 1,0 × la LSN, puis réduire la dose d'un palier.

Réaction indésirable	Sévérité	Modification du traitement
	Taux de bilirubine totale > 2 x la LSN à tout moment	Arrêter définitivement l'administration de Kadcyła.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous les grades	Arrêter définitivement l'administration de Kadcyła.
Thrombopénie	Grade 2 ou 3 le jour du traitement prévu (25 000 à < 75 000/mm ³)	Ne pas administrer Kadcyła tant que la numération plaquettaire n'est pas revenue à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis reprendre le traitement au même palier posologique. Si un patient a besoin de reporter le traitement à deux reprises à cause d'une thrombopénie, envisager de réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 en tout temps (< 25 000/mm ³)	Ne pas administrer Kadcyła tant que la numération plaquettaire n'est pas revenue à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis réduire la dose d'un palier.
Dysfonction ventriculaire gauche	FEVG < 45 %	Ne pas administrer Kadcyła. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG demeure < 45 %, arrêter définitivement l'administration de Kadcyła.
	FEVG : 45 % à < 50 % et baisse ≥ 10 % par rapport au départ*	Ne pas administrer Kadcyła. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG demeure < 50 % et n'est pas revenue à < 10 % du niveau initial, arrêter définitivement l'administration de Kadcyła.
	FEVG : 45 % à < 50 % et baisse < 10 % par rapport au départ*	Continuer le traitement par Kadcyła. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG ≥ 50 %	Continuer le traitement par Kadcyła.
Insuffisance cardiaque	ICC symptomatique, DSVG de grade 3 ou 4 ou insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4, ou insuffisance cardiaque de grade 2 accompagnée d'une FEVG < 45 %	Arrêter définitivement l'administration de Kadcyła.
Neuropathie périphérique	Grade 3 ou 4	Ne pas administrer Kadcyła jusqu'à ce que la manifestation atteigne un grade ≤ 2.
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle ou pneumonite	Mettre fin définitivement au traitement par Kadcyła.

Réaction indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Pneumonite liée à la radiothérapie	Grade 2	Arrêter définitivement l'administration de Kadcylla si la pneumonite ne disparaît pas avec un traitement standard.
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement l'administration de Kadcylla.

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; ICC = insuffisance cardiaque congestive; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche; DSVG = dysfonction systolique du ventricule gauche; LSN = limite supérieure de la normale

* Avant la mise en route du traitement par Kadcylla

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de Kadcylla chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants).

Personnes âgées (> 65 ans) : aucune modification de la dose initiale n'est requise pour Kadcylla si les patients sont âgés de > 65 ans à < 75 ans. Le nombre de patients de ≥ 75 ans ayant participé à des essais cliniques portant sur Kadcylla est limité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

Insuffisance rénale : aucune modification de la dose initiale de Kadcylla n'est recommandée en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale). Le besoin éventuel de modification posologique en présence d'insuffisance rénale grave ne peut être déterminé, vu le manque de données.

Insuffisance hépatique : aucune modification de la dose initiale de Kadcylla n'est recommandée en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée malgré une exposition globale au trastuzumab emtansine relativement plus faible chez ces patients (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique). Aucune étude n'a été menée sur l'administration de Kadcylla à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La prudence est de mise lorsqu'on instaure un traitement chez des patients atteints d'insuffisance hépatique en raison du risque connu d'hépatotoxicité associé à Kadcylla (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité).

4.3 Reconstitution

Volume de la fiole	Volume de diluant nécessaire par fiole	Concentration nominale par ml
100 mg	5 ml d'eau stérile	20 mg par ml
160 mg	8 ml d'eau stérile	20 mg par ml

- À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 5 ml d'eau stérile pour injection dans la fiole de 100 mg, ou 8 ml d'eau stérile pour injection dans la fiole de 160 mg de Kadcylla.
- Remuer délicatement la fiole jusqu'à la dilution complète. NE PAS AGITER!
- Conserver la solution reconstituée de Kadcylla entre 2 et 8 °C; jeter toute solution inutilisée de Kadcylla après 24 heures.

Directives de dilution

Déterminer le volume de solution nécessaire en fonction de la dose à administrer. La dose standard est de 3,6 mg de Kadcyła par kg de poids corporel; néanmoins, des doses réduites sont parfois nécessaires pour gérer certains effets toxiques (voir les tableaux 2 et 3) :

$$\text{Volume (ml)} = [\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (mg/kg)}] /$$

$$20 \text{ mg/ml (concentration de la solution reconstituée)}$$

Retirer la quantité appropriée de solution d'une ou de plusieurs fioles et l'ajouter à un sac pour perfusion contenant 250 ml de chlorure de sodium à 0,45 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %. Choisir le format approprié des fioles afin de réduire au minimum la quantité de Kadcyła qui devra être jetée.

Ne pas employer de solution de dextrose (5 %). Le chlorure de sodium à 0,45 % peut être utilisé sans filtre intégré de polyéther sulfone (PES) de 0,2 micron (n'adsorbant pas les protéines) ou de 0,22 micron. Par contre, si le chlorure de sodium à 0,9 % est utilisé pour la perfusion, un filtre intégré de polyéther sulfone de 0,2 micron (n'adsorbant pas les protéines) ou de 0,22 micron est requis. Une fois la perfusion préparée, l'administrer immédiatement. Toutefois, si la perfusion n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur pendant un maximum de 24 heures entre 2 et 8 °C. La perfusion ne peut être congelée ni agitée pendant sa conservation.

Incompatibilité

Comme la solution de dextrose (5 %) provoque l'agrégation des protéines, elle ne doit pas être utilisée.

Ne pas mélanger ni diluer Kadcyła avec d'autres médicaments.

4.4 Administration

Observer les conditions d'asepsie. Les procédures s'appliquant à la préparation de médicaments chimiothérapeutiques s'imposent.

Le produit reconstitué ne contient aucun agent de conservation et est destiné à un usage unique seulement. Jeter toute portion inutilisée.

Inspecter visuellement la solution reconstituée afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente et exempte de particules visibles. En outre, sa couleur doit être incolore à brun pâle. Ne pas administrer la solution reconstituée si elle présente des particules visibles, si elle est trouble ou si elle a changé de couleur.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de Kadcyła prévue a été manquée, l'administrer dès que possible, selon le jugement clinique. Ne pas attendre le prochain cycle prévu si la situation clinique s'y prête. Le calendrier posologique devra être ajusté afin de maintenir un intervalle de 3 semaines entre les

doses. La perfusion peut être administrée au débit qui était toléré à la dernière perfusion.

5 SURDOSAGE

Les erreurs de médication exposent à un risque de surdosage de Kadcyła. Vérifier que la dose autorisée de Kadcyła (trastuzumab emtansine pour injection) est administrée et NON la dose de trastuzumab.

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

On ne connaît aucun antidote contre le surdosage de Kadcyła. En cas de surdosage, une surveillance étroite s'impose. Des cas de surdosage ont été signalés pendant le traitement par Kadcyła; ils étaient surtout associés à la thrombopénie, et un décès est survenu. Dans le cas qui s'est avéré mortel, une dose de 6 mg/kg de Kadcyła avait été administrée de façon erronée, et le décès est survenu environ 3 semaines après le surdosage; la cause du décès et la relation causale avec Kadcyła étaient inconnues.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Fiole à usage unique de 100 mg	acide succinique, hydroxyde de sodium, polysorbate 20 et saccharose
	Fiole à usage unique de 160 mg	

Fiole de 100 mg à usage unique contenant une poudre stérile concentrée pour solution pour perfusion permettant d'obtenir 5 ml de trastuzumab emtansine à raison de 20 mg/ml.

Fiole de 160 mg à usage unique contenant une poudre stérile concentrée pour solution pour perfusion permettant d'obtenir 8 ml de trastuzumab emtansine à raison de 20 mg/ml.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Kadcyła doit être uniquement prescrit et amorcé par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans les médicaments oncologiques.

L'ordonnance de Kadcyła doit comprendre à la fois le nom commercial (la marque) et la dénomination commune. Afin d'améliorer le suivi des produits médicinaux biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés (ou mentionnés) dans le dossier du patient.

Appareil cardiovasculaire

Dysfonction ventriculaire gauche

Les patients traités par Kadcyła courent un risque accru de dysfonction ventriculaire gauche. Une FEVG < 40 % a été observée chez des personnes traitées par Kadcyła, ce qui révèle l'exposition à un risque d'insuffisance cardiaque congestive. Dans tous les essais cliniques sur le CSM et le CSsp, la dysfonction ventriculaire gauche est survenue chez les patients traités par Kadcyła. On ignore les effets de cardiotoxicité à long terme de Kadcyła (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Effectuer une évaluation standard de la fonction cardiaque (échocardiographie ou ventriculographie isotopique [MUGA]) avant d'amorcer le traitement, puis à intervalles réguliers (p. ex. tous les trois mois) pendant le traitement par Kadcyła. Des réductions posologiques ou un arrêt définitif du traitement par Kadcyła peuvent être nécessaires (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique). L'interprétation et la demande d'une évaluation de la fonction cardiaque après l'arrêt du traitement, surtout en présence de dysfonction cardiaque préexistante ou de déclin de la FEVG, reviennent au médecin clinicien.

Le traitement par Kadcyła n'a pas été étudié en présence d'une FEVG < 50 % avant le début du traitement lors des essais cliniques.

De l'information sur l'innocuité a été obtenue à partir d'une étude d'observation (BO3987) en situation réelle, au cours de laquelle 32 patients atteints d'un CSM qui présentaient une FEVG de départ de 40 à 49 % ont été traités par Kadcyła. Une insuffisance cardiaque congestive a été observée chez 5 patients (15,6 %; 5/32), et 4 des 24 patients (16,7 %) dont on a évalué les valeurs de la FEVG après le traitement ont présenté une diminution de la FEVG de plus de 10 %. Parmi ces 9 patients, 2 présentaient une insuffisance cardiaque congestive et une diminution de la FEVG de plus de 10 %. La plupart des patients participant à l'étude présentaient d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. La décision d'administrer Kadcyła à des patients atteints d'un CSM et présentant une FEVG faible doit reposer sur une évaluation rigoureuse des bienfaits et des risques; il importe par ailleurs de surveiller étroitement la fonction cardiaque de ces patients.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kadcyła peut nuire à la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines puisque des effets indésirables dont la fatigue, des céphalées, des étourdissements et une vision trouble ont été signalés. Il faut conseiller aux patients qui présentent des réactions liées à la perfusion (bouffées de chaleur, crises de frissons, difficulté à respirer, faible tension artérielle ou battements de cœur rapides) de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de machines tant que ces symptômes persistent.

Hématologie

Hémorragie

Des cas de saignement dont l'issue était mortelle sont survenus. Des hémorragies graves, touchant notamment le système nerveux central ainsi que les appareils respiratoire et gastro-intestinal, ont été signalées sous Kadcyła. En outre, dans certains des cas, aucun facteur de risque additionnel connu n'a été observé, tandis que dans d'autres cas, les patients recevaient un anticoagulant ou un antiplaquettaire, ou présentaient une thrombopénie. La prudence s'impose et une surveillance plus étroite est recommandée lorsque Kadcyła est administré à

des patients qui présentent une numération plaquettaire réduite ou qui requièrent un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire.

Chez les patients atteints d'un CSsp, l'incidence de cas d'hémorragie sous trastuzumab emtansine était modérément plus élevée chez les patients asiatiques (37,5 % vs 28,4 %), tandis que l'incidence de cas d'hémorragie sévère (grade ≥ 3) et d'hémorragie grave sous trastuzumab emtansine était très faible, sans égard à la race, un seul cas étant survenu chez un patient asiatique. Dans l'ensemble des patients atteints d'un CSM participant à l'essai, l'incidence de cas d'hémorragie était similaire chez les patients asiatiques et non asiatiques. Ces cas comprenaient les hémorragies sévères (grade ≥ 3), graves et mortelles, pour lesquelles aucune différence d'incidence entre les patients asiatiques et non asiatiques n'a été relevée.

Thrombopénie

La thrombopénie, ou une numération plaquettaire réduite, a été souvent signalée lors des essais cliniques sur Kadcylla. Une incidence et une sévérité supérieures de thrombopénie ont été observées chez les patients asiatiques traités par Kadcylla comparativement aux patients non asiatiques. Dans l'étude pivot sur le CSsp, une thrombopénie de grade ≥ 3 est survenue chez 12 des 64 patients asiatiques (18,8 %) et chez 30 des 676 patients non asiatiques (4,4 %) traités par Kadcylla. Dans cette même étude, des réactions indésirables graves de thrombopénie sont survenues chez 5 des 64 patients asiatiques (7,8 %) et chez 5 des 676 patients non asiatiques (0,7 %).

La thrombopénie ($< 100\ 000/\text{mm}^3$) et l'administration d'un traitement anticoagulant doivent être surveillées attentivement pendant le traitement par Kadcylla. Obtenir la numération plaquettaire avant chaque dose de Kadcylla. Kadcylla n'a pas été étudié dans des cas où la numération plaquettaire était inférieure à $100\ 000/\text{mm}^3$ avant l'amorce du traitement.

Chez les patients atteints d'un CSsp, si la numération plaquettaire s'abaisse à un grade ≥ 2 ($< 75\ 000/\text{mm}^3$), ne pas administrer Kadcylla tant que la numération plaquettaire n'est pas rétablie au grade 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$). Chez les patients atteints d'un CSM, si la numération plaquettaire s'abaisse à un grade ≥ 3 ($< 50\ 000/\text{mm}^3$), ne pas administrer Kadcylla tant que la numération plaquettaire ne s'est pas rétablie au grade 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

La prudence est de mise lorsqu'on instaure un traitement chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, et une surveillance accrue de la fonction hépatique doit être exercée, en raison du risque connu d'hépatotoxicité associé à Kadcyła.

Une hépatotoxicité, surtout sous forme de hausses asymptomatiques du taux sérique de transaminases (hausses de grades 1 à 4), est survenue pendant le traitement par Kadcyła dans des essais cliniques (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives). Chez les patients atteints d'un CSM, les hausses des taux de transaminases étaient généralement transitoires et la hausse maximale était notée 8 jours après le traitement; le retour à un niveau de grade 1 ou inférieur survenait avant le cycle de traitement suivant. Un effet cumulatif de Kadcyła sur les transaminases a été observé. Par ailleurs, chez les patients atteints d'un CSM, la hausse des transaminases s'est atténuée dans la majorité des cas jusqu'au grade 1 ou à la normale dans les 30 jours suivant la dernière dose de Kadcyła.

Des troubles hépatobiliaires graves, dont certains ayant mené au décès, ont été signalés, notamment des lésions hépatiques graves causées par une substance (associées à de l'encéphalopathie hépatique) et des cas de défaillance hépatique associée à une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie. Des cas d'HNR ont été observés chez des patients traités par Kadcyła dans le cadre d'essais cliniques sur le CSM et le CSsp. L'HNR est une hépatopathie rare caractérisée par une transformation répandue et bénigne du parenchyme hépatique en petits nodules régénératifs; cet état pathologique peut entraîner une hypertension portale non cirrhotique. Le diagnostic d'HNR ne peut se confirmer que par l'histopathologie. Envisager l'HNR en présence de symptômes cliniques d'hypertension portale accompagnés ou non d'une topographie évoquant la cirrhose à la tomographie, mais sans autre manifestation de cirrhose et non associés à une hausse des transaminases. Si une HNR est diagnostiquée, arrêter définitivement le traitement par Kadcyła.

Évaluer la fonction hépatique avant de commencer le traitement, puis avant chaque dose de Kadcyła. Les réductions de la dose ou l'arrêt du traitement en fonction des taux élevés de transaminases sériques et de bilirubine totale sont décrits sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique.

Kadcyła n'a pas été étudié chez des patients atteints d'un CSM dont le taux sérique de transaminases dépassait 2,5 fois la LSN ou dont le taux de bilirubine totale dépassait 1,5 fois la LSN avant le début du traitement, ni chez les patients atteints d'un CSsp dont le taux sérique de transaminases dépassait 1,5 fois la LSN ou dont le taux de bilirubine totale dépassait 1,0 fois la LSN avant le début du traitement. Il y a lieu d'abandonner définitivement le traitement par Kadcyła si les transaminases sériques dépassent le triple de la LSN alors que la bilirubine totale s'élève à plus du double de la LSN.

Systeme immunitaire

Réactions liées à la perfusion

Le traitement par Kadcyła n'a pas été étudié chez des personnes pour lesquelles un traitement par trastuzumab a été arrêté de façon définitive à cause de réactions liées à la perfusion; le traitement par Kadcyła n'est pas recommandé dans de tels cas.

Des réactions liées à la perfusion, caractérisées par au moins un des symptômes suivants : bouffées vasomotrices, frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension, respiration sifflante, bronchospasme et tachycardie, ont été signalées dans les essais cliniques sur Kadcylla. Dans la plupart des cas, ces réactions étaient de grade ≤ 2 et ont disparu dans les quelques heures ou la journée qui ont suivi l'interruption de la perfusion. Maintenir une observation étroite afin de détecter tout signe de réaction liée à la perfusion, surtout pendant la première perfusion. Le cas échéant, l'évaluation et le suivi du cas doivent se poursuivre jusqu'à la disparition complète des signes et symptômes. Interrompre le traitement par Kadcylla si la réaction liée à la perfusion est sévère (grade ≥ 3). Mettre fin au traitement par Kadcylla définitivement si la réaction liée à la perfusion menace le pronostic vital (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).

Réactions d'hypersensibilité

Procéder à une surveillance étroite afin de déceler les réactions d'hypersensibilité, surtout pendant la première perfusion. Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions graves évoquant l'anaphylaxie, ont été observées dans les essais cliniques lors du traitement par Kadcylla. Les médicaments pour traiter de telles réactions, ainsi que du matériel d'urgence, doivent demeurer accessibles dans l'immédiat.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Sélection des patients et épreuves diagnostiques

Le traitement par Kadcylla peut être administré uniquement en présence d'une tumeur surexprimant HER2, dont la surexpression est déterminée par un score de 3+ selon l'immunohistochimie (IHC) ou un ratio de $\geq 2,0$ selon l'hybridation *in situ* (ISH) ou l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) évalué par une analyse validée.

Surveillance

Il convient d'évaluer les patients avant de commencer le traitement par Kadcylla et d'exercer une surveillance tout au long du traitement au moyen des évaluations suivantes. Les résultats aux épreuves doivent se situer à l'intérieur des limites indiquées dans les tableaux 1, 2 et 3 à la section 4.2 de la présente monographie avant l'instauration des modifications appropriées au schéma posologique, s'il y a lieu.

Avant chaque dose (ou lorsque l'état clinique du patient le justifie) :

- test de grossesse (si cela s'applique)
- épreuves de la fonction hépatique : ALT, AST, bilirubine totale
- hématologie : formule sanguine complète (numération plaquettaire)

Tous les 3 mois (ou lorsque l'état clinique du patient le justifie) :

- fraction d'éjection ventriculaire gauche : échocardiographie ou ventriculographie isotopique (MUGA)

Systeme nerveux

Neurotoxicité

Une neuropathie périphérique à prédominance sensorielle (p. ex. engourdissement, picotement, douleur, fourmillement, sensation de piqûres aux mains et aux pieds) a été signalée lors des essais cliniques sur Kadcylla. Interrompre le traitement par Kadcylla en présence de neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou s'atténuent à un

grade ≤ 2 . Une surveillance clinique continue s'impose en vue de détecter tout signe ou symptôme de neurotoxicité.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les femmes fertiles et les hommes dont les partenaires féminines sont fertiles doivent utiliser au moins deux méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par Kadcylla ainsi que pendant au moins 7 mois après l'administration de la dernière dose de Kadcylla. Si une grossesse survient, le médecin doit en être immédiatement informé.

- **Fertilité**
Aucune étude portant particulièrement sur la fertilité n'a été menée pour le trastuzumab emtansine. Cependant, d'après les résultats des études sur la toxicité chez l'animal, Kadcylla peut affecter la fertilité chez les femmes et les hommes fertiles (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).
- **Risque tératogène**
Aucune étude portant particulièrement sur le développement embryonnaire ou fœtal n'a été menée pour le trastuzumab emtansine (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement). Toutefois, Kadcylla peut être nuisible ou mortel pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulière, 7.1.1 Femmes enceintes).

Appareil respiratoire

Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie interstitielle, y compris la pneumonite, parfois entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou une issue mortelle, ont été signalés dans les essais cliniques sur Kadcylla. Chez les patients atteints d'un CSM, la pneumopathie interstitielle a été signalée comme étant de la pneumonite à une incidence de 0,8 % (7 cas sur 884), notamment un cas de grade 3, qualifié de pneumonite, et un cas de pneumonite de grade 2 s'étant développé en un syndrome de détresse respiratoire aiguë de grade 4 lors de la réintroduction de Kadcylla. Chez les patients atteints d'un CSsp, la pneumonite a été signalée à une incidence de 1,1 % (8 sur 740 patients traités par KADCYLA), notamment un cas (0,1 %) de pneumonite de grade 3 (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les signes et les symptômes comprenaient la dyspnée, la toux, la fatigue et des infiltrats pulmonaires. Ces manifestations surviennent parfois dans le cadre d'une réaction liée à la perfusion.

L'administration de Kadcylla peut également accroître le risque de pneumonite radique chez les patients atteints d'un CSsp qui reçoivent une radiothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant. Dans l'essai pivot sur le CSsp, la pneumonite radique a été signalée à une incidence de 1,8 % (11 sur 623) chez les patients traités par Kadcylla qui recevaient une radiothérapie, dont deux cas ont été des pneumonites radiques de grade 3 (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement par Kadcylla si un diagnostic de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite est posé, sauf s'il s'agit d'une pneumonite radique apparue pendant un traitement adjuvant en présence d'un CSsp; dans ce dernier cas, le traitement par Kadcylla doit être arrêté définitivement seulement si la manifestation est de grade ≥ 3 ou en cas de manifestation de grade 2 ne répondant pas au traitement standard (voir

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).

La dyspnée au repos causée par les complications d'un cancer avancé ou des affections comorbides sont susceptibles d'augmenter le risque de manifestations pulmonaires lors du traitement par Kadcyła.

Réactions cutanées (locales) au point d'administration

Extravasation

Pendant les études cliniques sur Kadcyła, des réactions secondaires à l'extravasation ont été observées. Ces réactions étaient habituellement légères et comprenaient de l'érythème, de la sensibilité, de l'irritation cutanée, de la douleur ou une enflure au point de perfusion. De telles réactions ont été observées plus fréquemment dans les 24 heures suivant la perfusion. Depuis la commercialisation du produit, quelques cas graves de lésions épidermiques ou de nécrose suivant l'extravasation ont été signalés quelques jours après la perfusion, et comprenaient une sensation de brûlure, une lésion ulcérate, la formation de cloques et une nécrose cutanée. On ignore le traitement spécifique à l'extravasation de Kadcyła à l'heure actuelle. Une surveillance étroite du point de perfusion s'impose afin de détecter toute infiltration sous-cutanée éventuelle pendant l'administration du médicament.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Kadcyła peut être nuisible ou mortel pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Aucune étude clinique n'a été réalisée sur Kadcyła chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction et la toxicologie du développement n'a été menée pour Kadcyła.

Toutefois, après la commercialisation du trastuzumab (le composant anticorps de Kadcyła), un oligoamnios, parfois associé à une hypoplasie pulmonaire mortelle, à des anomalies squelettiques et à une mortalité néonatale, s'est manifesté chez certaines femmes enceintes qui avaient reçu du trastuzumab. En outre, le mode d'action du DM1 (le composant de Kadcyła cytotoxique et inhibiteur des microtubules) laisse entendre vraisemblablement que cet agent est tératogène et toxique pour l'embryon.

Kadcyła ne doit pas être administré à une femme enceinte. Les femmes qui conçoivent doivent communiquer avec leur médecin et être informées de la possibilité de l'atteinte au fœtus. Si une femme enceinte est traitée par Kadcyła, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est recommandée.

L'innocuité de Kadcyła pendant le travail et l'accouchement n'a pas été établie.

7.1.2 Allaitement

On ignore si Kadcyła passe dans le lait maternel humain. Une étude menée chez le macaque de Buffon en lactation a montré que le trastuzumab passait dans le lait maternel. Comme l'IgG humaine passe dans le lait humain, et vu le risque de réactions indésirables graves à Kadcyła chez le nourrisson, les femmes doivent arrêter d'allaiter avant d'entreprendre un traitement par Kadcyła. L'allaitement peut commencer 7 mois après l'administration de la dernière dose de Kadcyła.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de Kadcyła chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 à < 75 ans) : sur les 495 patients randomisés pour recevoir Kadcyła pendant l'étude pivot portant sur le CSM, 65 (13 %) étaient âgés de ≥ 65 à < 75 ans. Sur les 743 patients randomisés pour recevoir Kadcyła pendant l'étude pivot portant sur le CSsp, 58 (8 %) étaient âgés de ≥ 65 à < 75 ans. Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité de Kadcyła n'a été observée entre les patients de ≥ 65 à < 75 ans et ceux de < 65 ans dans les études portant sur le CSM et le CSsp.

Personnes âgées (≥ 75 ans) : seulement onze patients (2 %) de l'étude pivot portant sur le CSM et seulement deux patients (0,3 %) de l'étude pivot portant sur le CSsp étaient âgés de ≥ 75 ans, respectivement. Les données obtenues ne suffisent pas pour établir l'innocuité et l'efficacité de Kadcyła chez les personnes âgées de 75 ans ou plus.

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquentes (≥ 10 %) chez les patients atteints d'un CSM et traités par Kadcyła étaient les suivantes : nausées, douleur musculosquelettique, fatigue, hémorragie, thrombopénie, hausse des transaminases, céphalées, constipation, diarrhée, épistaxis, anémie, neuropathie périphérique, arthralgie, vomissements, pyrexie, douleur abdominale, toux, asthénie, sécheresse buccale, myalgie, stomatite, insomnie, éruption cutanée, dyspnée, infection des voies urinaires, étourdissements et hypokaliémie.

Les réactions indésirables les plus fréquentes (≥ 10 %) chez les patients atteints d'un CSsp et traités par Kadcyła étaient les suivantes : fatigue, nausées, hausse des transaminases, douleur musculosquelettique, hémorragie, thrombopénie, céphalées, neuropathie périphérique, arthralgie, épistaxis, constipation, myalgie, stomatite, vomissements, insomnie, sécheresse buccale, toux, diarrhée, douleur abdominale, pyrexie, infection des voies urinaires et anémie.

Les réactions indésirables graves les plus fréquentes (≥ 1 %) chez les patients atteints d'un CSM et traités par Kadcyła étaient les vomissements et la pyrexie. Les réactions indésirables graves les plus fréquentes (≥ 1 %) chez les patients atteints d'un CSsp et traités par Kadcyła étaient la mastite et la thrombopénie.

Des décès sont survenus durant les études cliniques sur Kadcyła (voir la rubrique Renseignements supplémentaires sur certaines réactions indésirables, plus loin dans la présente section). Les lignes directrices concernant les modifications de la posologie de Kadcyła chez les patients présentant les anomalies suivantes sont décrites dans le présent document : hausse des transaminases, hyperbilirubinémie, lésions hépatiques causées par une substance, hyperplasie nodulaire régénérative, thrombopénie, dysfonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, neuropathie périphérique, toxicité pulmonaire et pneumonite liée à la radiothérapie (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).

8.2 Réactions indésirables identifiées lors des essais cliniques

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

Cancer du sein métastatique

L'innocuité de Kadcyła a été évaluée auprès de plus de 880 patients au cours d'essais cliniques. Le Tableau 5 résume les réactions indésirables au médicament (RIM) qui ont été rapportées en association avec l'administration de Kadcyła lors de l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA). Par ailleurs, le Tableau 7 résume les réactions indésirables qui ont été rapportées en association avec l'administration de Kadcyła dans l'ensemble des essais cliniques sur le CSM.

Tableau 5 Résumé des RIM survenues chez ≥ 1 % des patients du groupe recevant Kadcyła lors de l'étude randomisée TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Réactions indésirables au médicament (MedDRA) Classification par système organique	Kadcyła (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)		Lapatinib (1250 mg) + capécitabine (2000 mg/m ²) n = 488 Fréquence (%)	
	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Thrombopénie	154 (31,4)	73 (14,9)	16 (3,3)	2 (0,4)
Anémie	72 (14,7)	22 (4,5)	51 (10,5)	12 (2,5)
Neutropénie	37 (7,6)	11 (2,2)	53 (10,9)	22 (4,5)
Leucopénie	21 (4,3)	5 (1,0)	23 (4,7)	6 (1,2)
Troubles cardiaques				
Dysfonction ventriculaire gauche	10 (2,0)	1 (0,2)	16 (3,3)	2 (0,4)
Troubles oculaires				
Vue brouillée	22 (4,5)	0	4 (0,8)	0
Conjonctivite	20 (4,1)	0	11 (2,3)	0
Sécheresse oculaire	20 (4,1)	0	15 (3,1)	0
Hausse de la production de larmes	16 (3,3)	0	12 (2,5)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	196 (40,0)	4 (0,8)	221 (45,3)	12 (2,5)
Constipation	131 (26,7)	2 (0,4)	55 (11,3)	0,0
Diarrhée	122 (24,9)	9 (1,8)	390 (79,9)	102 (20,9)
Vomissements	94 (19,2)	4 (0,8)	146 (29,9)	22 (4,5)
Douleur abdominale	91 (18,6)	4 (0,8)	86 (17,6)	8 (1,6)
Sécheresse buccale	82 (16,7)	0	24 (4,9)	1 (0,2)
Stomatite	69 (14,1)	1 (0,2)	160 (32,8)	12 (2,4)
Dyspepsie	45 (9,2)	0	56 (11,5)	2 (0,4)
Saignement gingival	21 (4,3)	0	7 (1,4)	0
Troubles généraux et affections au point d'administration				

Réactions indésirables au médicament (MedDRA) Classification par système organique	Kadcyla (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)		Lapatinib (1250 mg) + capécitabine (2000 mg/m ²) n = 488 Fréquence (%)	
	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Fatigue	179 (36,5)	12 (2,4)	138 (28,3)	17 (3,5)
Pyrexie	91 (18,6)	1 (0,2)	41 (8,4)	2 (0,4)
Asthénie	88 (18,0)	2 (0,4)	87 (17,8)	8 (1,6)
Frissons	38 (7,8)	0	15 (3,1)	0
Œdème périphérique	35 (7,1)	0	40 (8,2)	1 (0,2)
Troubles immunitaires				
Hypersensibilité au médicament	11 (2,2)	0	4 (0,8)	0
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	58 (11,8)	3 (0,6)	24 (4,9)	0
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention				
Réactions liées à la perfusion	7 (1,4)	0	1 (0,2)	0
Épreuves de laboratoire				
Hausse des transaminases	141 (28,8)	39 (8,0)	70 (14,3)	12 (2,5)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	23 (4,7)	2 (0,4)	18 (3,7)	2 (0,4)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypokaliémie	50 (10,2)	13 (2,7)	48 (9,8)	23 (4,7)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur musculosquelettique	182 (37,1)	9 (1,8)	150 (30,7)	7 (1,4)
Arthralgie	96 (19,6)	3 (0,6)	43 (8,8)	0
Myalgie	69 (14,1)	3 (0,6)	18 (3,7)	0
Trouble du système nerveux				
Céphalées	140 (28,6)	4 (0,8)	72 (14,8)	4 (0,8)
Neuropathie périphérique	106 (21,6)	12 (2,4)	66 (13,5)	1 (0,2)
Étourdissements	52 (10,6)	2 (0,4)	53 (10,9)	1 (0,2)
Dysgueusie	40 (8,2)	0	20 (4,1)	1 (0,2)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	60 (12,2)	2 (0,4)	43 (8,8)	1 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis	113 (23,1)	1 (0,2)	41 (8,4)	0
Toux	90 (18,4)	1 (0,2)	64 (13,1)	1 (0,2)
Dyspnée	58 (11,8)	4 (0,8)	39 (8,0)	2 (0,4)
Pneumonite	6 (1,2)	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée	58 (11,8)	0	134 (27,5)	10 (2,0)
Prurit	27 (5,5)	1 (0,2)	46 (9,4)	0
Alopécie	17 (3,5)	0	22 (4,5)	0
Trouble unguéal	14 (2,9)	0	45 (9,2)	3 (0,6)
Syndrome de dysesthésie palmo-plantaire	7 (1,4)	0	288 (59,0)	86 (17,6)
Urticaire	5 (1,0)	0	7 (1,4)	5 (1,0)
Troubles vasculaires				

Réactions indésirables au médicament (MedDRA) Classification par système organique	Kadcyla (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)		Lapatinib (1250 mg) + capécitabine (2000 mg/m ²) n = 488 Fréquence (%)	
	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Hémorragie	163 (33,3)	10 (2,0)	81 (16,6)	4 (0,8)
Hypertension	26 (5,3)	6 (1,2)	11 (2,3)	2 (0,4)

Tableau 6 Résumé des manifestations indésirables (MI)* prises en compte dont l'incidence totale était $\geq 2\%$ supérieure dans le groupe recevant Kadcyla par rapport au groupe recevant l'association lapatinib-capécitabine lors de l'étude randomisée TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Catégorie des manifestations indésirables prises en compte Terme privilégié par MedDRA	Kadcyla (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)	Lapatinib (1250 mg) + capécitabine (2000 mg/m ²) n = 488 Fréquence (%)
	Tous les grades n (%)	Tous les grades n (%)
Troubles oculaires		
-Total-	36 (7,3)	11 (2,3)
Vue brouillée	22 (4,5)	4 (0,8)
Altération visuelle	7 (1,4)	2 (0,4)
Baisse de l'acuité visuelle	4 (0,8)	3 (0,6)
Photopsie	2 (0,4)	0
Amblyopie	1 (0,2)	0
Cécité transitoire	1 (0,2)	0
Dipopie	0	1 (0,2)
Neuropathie optique	1 (0,2)	0
Scotome scintillant	0	1 (0,2)
Hémorragie		
-Total-	163 (33,3)	81 (16,6)
Épistaxis	113 (23,1)	41 (8,4)
Saignement gingival	21 (4,3)	7 (1,4)
Hémorragie vaginale	13 (2,7)	9 (1,8)
Contusion	8 (1,6)	5 (1,0)
Hémorragie rectale	8 (1,6)	5 (1,0)
Pétéchies	12 (2,4)	0
Selles sanglantes	6 (1,2)	4 (0,8)
Ménorragie	3 (0,6)	4 (0,8)
Métrorragie	5 (1,0)	2 (0,4)
Hématome	6 (1,2)	0
Hémoptysie	4 (0,8)	2 (0,4)
Ecchymose	5 (1,0)	0
Hémorragie hémorroïdale	1 (0,2)	3 (0,6)
Hémorragie cutanée	2 (0,4)	2 (0,4)
Hémorragie gastro-intestinale	2 (0,4)	0

Catégorie des manifestations indésirables prises en compte Terme privilégié par MedDRA	Kadcyla (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)	Lapatinib (1250 mg) + capécitabine (2000 mg/m ²) n = 488 Fréquence (%)
	Tous les grades n (%)	Tous les grades n (%)
Hémorragie	1 (0,2)	1 (0,2)
Hémorragie labiale	1 (0,2)	1 (0,2)
Hémorragie buccale	2 (0,4)	0
Hémorragie linguale	2 (0,4)	0
Hémorragie anale	0	1 (0,2)
Hémorragie conjonctivale	1 (0,2)	0
Hémorragie kystique	0	1 (0,2)
Hématome extradural	0	1 (0,2)
Hémorragie génitale	0	1 (0,2)
Hématémèse	0	1 (0,2)
Hématurie	0	1 (0,2)
Diathèse hémorragique	1 (0,2)	0
Hémorragie intestinale	1 (0,2)	0
Saignement du lit unguéal	0	1 (0,2)
Exsudat sanguinolent du mamelon	0	1 (0,2)
Hématome pelvien	1 (0,2)	0
Hémorragie de l'ulcère gastroduodénal	0	1 (0,2)
Hématome après une intervention	1 (0,2)	0
Hémorragie après une intervention	1 (0,2)	0
Purpura	0	1 (0,2)
Hémorragie sous-durale	0	1 (0,2)
Hémorragie de la tumeur	0	1 (0,2)
Hémorragie ulcéreuse	1 (0,2)	0
Hémorragie des voies gastro-intestinales supérieures	1 (0,2)	0
Hémorragie utérine	1 (0,2)	0
Hémorragie de la plaie	0	1 (0,2)
Hépatotoxicité		
-Total-	159 (32,4)	128 (26,2)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	113 (23,1)	49 (10,0)
Hausse de l'alanine aminotransférase	87 (17,8)	45 (9,2)
Hyperbilirubinémie	8 (1,6)	44 (9,0)
Hausse de la bilirubinémie	15 (3,1)	31 (6,4)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	23 (4,7)	18 (3,7)
Hausse des transaminases	16 (3,3)	5 (1,0)
Hausse de la gamma-glutamyltransférase	10 (2,0)	0
Hypoalbuminémie	4 (0,8)	4 (0,8)
Anomalie des résultats d'analyses de la fonction hépatique	4 (0,8)	3 (0,6)
Hépatite cytolytique	3 (0,6)	3 (0,6)

Catégorie des manifestations indésirables prises en compte Terme privilégié par MedDRA	Kadcyla (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)	Lapatinib (1250 mg) + capécitabine (2000 mg/m²) n = 488 Fréquence (%)
	Tous les grades n (%)	Tous les grades n (%)
Ictère	0	4 (0,8)
Hausse d'enzymes hépatiques	2 (0,4)	1 (0,2)
Douleur hépatique	3 (0,6)	0
Hypertension portale	2 (0,4)	0
Angiome stellaire	2 (0,4)	0
Taux anormal d'aspartate aminotransférase	1 (0,2)	0
Anomalie de la fonction hépatique	0	1 (0,2)
Hépatite toxique	1 (0,2)	0
Hépatotoxicité	1 (0,2)	0
Hypertransaminasémie	0	1 (0,2)
Réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion		
-Total-	21 (4,3)	0
Hypersensibilité	7 (1,4)	0
Réaction liée à la perfusion	7 (1,4)	0
Œdème facial	3 (0,6)	0
Urticaire	2 (0,4)	0
Œdème oculaire	1 (0,2)	0
Œdème pharyngé	1 (0,2)	0
Neuropathie périphérique		
-Total-	127 (25,9)	92 (18,9)
Neuropathie périphérique	53 (10,8)	28 (5,7)
Neuropathie périphérique sensorielle	32 (6,5)	26 (5,3)
Paresthésie	31 (6,3)	18 (3,7)
Hypoesthésie	14 (2,9)	9 (1,8)
Faiblesse musculaire	6 (1,2)	11 (2,3)
Neurotoxicité	6 (1,2)	2 (0,4)
Neuropathie périphérique motrice	5 (1,0)	2 (0,4)
Sensation de brûlure	3 (0,6)	2 (0,4)
Polyneuropathie	4 (0,8)	1 (0,2)
Perturbation de la démarche	1 (0,2)	3 (0,6)
Névralgie	3 (0,6)	1 (0,2)
Trouble sensoriel	1 (0,2)	3 (0,6)
Dysesthésie	1 (0,2)	1 (0,2)
Formication	2 (0,4)	0
Dysfonctionnement moteur	1 (0,2)	1 (0,2)
Aréflexie	1 (0,2)	0
Hypotonie	0	1 (0,2)
Sensation de brûlure cutanée	0	1 (0,2)
Thrombopénie		
-Total-	155 (31,6)	16 (3,3)
Thrombopénie	143 (29,2)	14 (2,9)
Baisse de la numération plaquettaire	14 (2,9)	3 (0,6)

Catégorie des manifestations indésirables prises en compte Terme privilégié par MedDRA	Kadcyla (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)	Lapatinib (1250 mg) + capécitabine (2000 mg/m²) n = 488 Fréquence (%)
	Tous les grades n (%)	Tous les grades n (%)
Trouble plaquettaire	1 (0,2)	0

* Définition d'une manifestation indésirable : manifestation signalée, indifféremment du lien causal

Tableau 7 Résumé des RIM survenues chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CSM traités par Kadcyla

RIM (MedDRA)	Kadcyla	
Classification par système organique	Tous les grades n (%) n = 884	Grades 3-5 n (%) n = 884
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Thrombopénie	284 (32,1)	105 (11,9)
Anémie	153 (17,3)	31 (3,5)
Neutropénie	68 (7,7)	19 (2,1)
Leucopénie	46 (5,2)	5 (0,6)
Troubles cardiaques		
Dysfonction ventriculaire gauche	19 (2,1)	3 (0,3)
Troubles oculaires		
Sécheresse oculaire	51 (5,8)	0
Augmentation de la production de larmes	42 (4,8)	0
Vue brouillée	45 (5,1)	0
Conjonctivite	37 (4,2)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	380 (43,0)	10 (1,1)
Constipation	234 (26,5)	5 (0,6)
Vomissements	185 (20,9)	8 (0,9)
Diarrhée	188 (21,3)	9 (1,0)
Sécheresse buccale	165 (18,7)	0
Douleur abdominale	166 (18,8)	8 (0,9)
Stomatite	133 (15,0)	1 (0,1)
Dyspepsie	82 (9,3)	1 (0,1)
Saignement gingival	31 (3,5)	0
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue	410 (46,4)	28 (3,2)
Pyrexie	209 (23,6)	3 (0,3)
Asthénie	125 (14,1)	8 (0,9)
Frissons	95 (10,7)	0
Œdème périphérique	81 (9,2)	1 (0,1)
Troubles immunitaires		
Hypersensibilité au médicament	25 (2,8)	0
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	122 (13,8)	3 (0,3)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Réaction liée à la perfusion	40 (4,5)	1 (0,1)

RIM (MedDRA)	Kadcyla	
Classification par système organique	Tous les grades n (%) n = 884	Grades 3-5 n (%) n = 884
Épreuves de laboratoire		
Hausse des transaminases	253 (28,6)	64 (7,2)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	57 (6,4)	4 (0,5)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypokaliémie	142 (16,1)	29 (3,3)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleur musculosquelettique	361 (40,8)	28 (3,2)
Arthralgie	178 (20,1)	8 (0,9)
Myalgie	110 (12,4)	3 (0,3)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	260 (29,4)	5 (0,6)
Neuropathie périphérique	199 (22,5)	15 (1,7)
Étourdissements	88 (10,0)	3 (0,3)
Dysgueusie	70 (7,9)	0
Troubles de la mémoire	12 (1,4)	1 (0,1)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	105 (11,9)	2 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	223 (25,2)	4 (0,5)
Toux	181 (20,5)	1 (0,1)
Dyspnée	131 (14,8)	13 (1,5)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	115 (13,0)	0
Prurit	49 (5,5)	1 (0,1)
Alopécie	33 (3,7)	0
Trouble unguéal	26 (2,9)	0
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	11 (1,2)	0
Urticaire	10 (1,1)	0
Troubles vasculaires		
Hémorragie	323 (36,5)	18 (2,0)
Hypertension	58 (6,6)	9 (1,0)

Cancer du sein au stade précoce

L'innocuité de Kadcyla a été évaluée auprès de 740 patients atteints d'un CSsp pendant l'étude BO27938 (KATHERINE), au cours de laquelle les patients recevaient un traitement adjuvant en association avec au plus 14 cycles de Kadcyla. Les patients inscrits à l'étude présentaient une maladie invasive résiduelle après un traitement néoadjuvant à base d'un taxane et de trastuzumab.

Le Tableau 8 résume les RIM qui ont été rapportées en association avec l'administration de Kadcyla lors de l'étude pivot BO27938 (KATHERINE).

Tableau 8 Résumé des RIM survenues chez ≥ 1 % des patients du groupe recevant Kadcylla lors de l'étude randomisée BO27938 (KATHERINE)

Réactions indésirables au médicament (MedDRA) Classification par système organique	Kadcylla (3,6 mg/kg) n = 740 Fréquence (%)		Trastuzumab (6 mg/kg) n = 720 Fréquence (%)	
	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Thrombopénie	211 (28,5)	42 (5,7)	17 (2,4)	2 (0,3)
Anémie	75 (10,1)	8 (1,1)	62 (8,6)	1 (0,1)
Neutropénie	61 (8,2)	9 (1,2)	36 (5,0)	5 (0,7)
Leucopénie	61 (8,2)	0	42 (5,8)	1 (0,1)
Troubles cardiaques				
Dysfonction ventriculaire gauche	22 (3,0)	4 (0,5)	35 (4,9)	7 (1,0)
Troubles oculaires				
Augmentation de la production de larmes	41 (5,5)	0	13 (1,8)	0
Sécheresse oculaire	33 (4,5)	0	16 (2,2)	0
Vue brouillée	29 (3,9)	0	17 (2,4)	0
Conjonctivite	26 (3,5)	0	14 (1,9)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	308 (41,6)	4 (0,5)	94 (13,1)	2 (0,3)
Diarrhée	91 (12,3)	6 (0,8)	90 (12,5)	2 (0,3)
Constipation	126 (17,0)	1 (0,1)	59 (8,2)	0
Stomatite	112 (15,1)	1 (0,1)	57 (7,9)	1 (0,1)
Vomissements	108 (14,6)	4 (0,5)	37 (5,1)	2 (0,3)
Douleur abdominale	79 (10,7)	3 (0,4)	49 (6,8)	2 (0,3)
Sécheresse buccale	100 (13,5)	1 (0,1)	9 (1,3)	0
Dyspepsie	32 (4,3)	0	26 (3,6)	0
Saignement gingival	9 (1,2)	0	1 (0,1)	0
Troubles généraux et affections au point d'administration				
Fatigue	366 (49,5)	8 (1,1)	243 (33,8)	1 (0,1)
Pyrexie	77 (10,4)	0	29 (4,0)	0
Oedème périphérique	29 (3,9)	0	52 (7,2)	0
Frissons	39 (5,3)	0	14 (1,9)	0
Troubles immunitaires				
Hypersensibilité au médicament	20 (2,7)	3 (0,4)	15 (2,1)	1 (0,1)
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	77 (10,4)	2 (0,3)	44 (6,1)	1 (0,1)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention				
Pneumonite radique	11 (1,5)	2 (0,3)	5 (0,7)	0
Réaction à la perfusion	12 (1,6)	0	4 (0,6)	0
Épreuves de laboratoire				
Hausse des transaminases	240 (32,4)	11 (1,5)	57 (7,9)	3 (0,4)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	61 (8,2)	1 (0,1)	13 (1,8)	0

Réactions indésirables au médicament (MedDRA) Classification par système organique	Kadcyla (3,6 mg/kg) n = 740 Fréquence (%)		Trastuzumab (6 mg/kg) n = 720 Fréquence (%)	
	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Hausse de la bilirubinémie	49 (6,6)	0	2 (0,3)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypokaliémie	50 (6,8)	9 (1,2)	14 (1,9)	1 (0,1)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur musculosquelettique	225 (30,4)	5 (0,7)	209 (29,0)	5 (0,7)
Arthralgie	192 (25,9)	1 (0,1)	148 (20,6)	0
Myalgie	114 (15,4)	0	80 (11,1)	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées	210 (28,4)	0	122 (16,9)	1 (0,1)
Neuropathie périphérique	207 (28,0)	12 (1,6)	102 (14,2)	1 (0,1)
Étourdissements	70 (9,5)	1 (0,1)	57 (7,9)	2 (0,3)
Dysgueusie	60 (8,1)	0	11 (1,5)	0
Troubles psychiatriques				
Insomnie	101 (13,6)	0	86 (11,9)	1 (0,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	100 (13,5)	1 (0,1)	86 (11,9)	0
Épistaxis	159 (21,5)	0	25 (3,5)	0
Dyspnée	62 (8,4)	1 (0,1)	53 (7,4)	0
Pneumonite	8 (1,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit	51 (6,9)	0	42 (5,8)	1 (0,1)
Alopécie	18 (2,4)	0	7 (1,0)	0
Urticaire	9 (1,2)	0	6 (0,8)	1 (0,1)
Éruption cutanée	8 (1,1)	0	7 (1,0)	0
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	8 (1,1)	0	6 (0,8)	0
Troubles vasculaires				
Hémorragie	216 (29,2)	2 (0,3)	69 (9,6)	2 (0,3)
Hypertension	42 (5,7)	15 (2,0)	35 (4,9)	9 (1,3)

8.3 Réactions indésirables moins courantes observées au cours des essais cliniques

Les réactions indésirables importantes ci-dessous ont été signalées à une incidence de < 1 %.

Cancer du sein métastatique

Troubles hépatobiliaires : défaillance hépatique (0,1 %), hépatotoxicité (0,3 %), hyperplasie nodulaire régénérative (0,1 %), hypertension portale (0,1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite (0,9 %)

Cancer du sein au stade précoce

Troubles du système nerveux : troubles de la mémoire (0,9 %)

Troubles généraux et affections au point d'administration : asthénie (0,4 %)

Trouble de la peau et des tissus sous-cutanés : trouble unguéal (0,3 %)

Troubles hépatobiliaires : hyperplasie nodulaire régénérative (0,3 %)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Cancer du sein métastatique

Le tableau qui suit montre les anomalies dans les résultats d'épreuves de laboratoire observées chez des personnes traitées par Kadcylla pendant l'essai clinique TDM4370g/BO21977 (EMILIA).

Tableau 9 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire observées chez les patients de l'étude TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Paramètre	Kadcyla (3,6 mg/kg)			Lapatinib (1250 mg) + capécitabine (2000 mg/m ²)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Hématologique						
Baisse de la numération plaquettaire	407 (84)	69 (14)	15 (3)	101 (21)	2 (< 1)	3 (< 1)
Baisse du taux d'hémoglobine	300 (62)	20 (4)	5 (1)	312 (64)	14 (3)	1 (< 1)
Baisse de la numération des neutrophiles	186 (39)	17 (4)	3 (< 1)	184 (38)	30 (6)	10 (2)
Hépatique						
Hausse de la bilirubine	95 (20)	3 (< 1)	0 (0)	276 (57)	11 (2)	0 (0)
Hausse de l'AST	475 (98)	35 (7)	2 (< 1)	311 (65)	12 (3)	0 (0)
Hausse de l'ALT	397 (82)	23 (5)	1 (< 1)	259 (54)	14 (3)	0 (0)
Potassium						
Baisse de la kaliémie	148 (34)	14 (3)	1 (< 1)	132 (31)	26 (6)	4 (< 1)

Cancer du sein au stade précoce

Le tableau qui suit montre les anomalies dans les résultats d'épreuves de laboratoire observées chez des personnes traitées par Kadcylla pendant l'essai clinique BO27938 (KATHERINE).

Tableau 10 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire observées chez les patients de l'étude BO27938 (KATHERINE)

Paramètre	Kadcyla			Trastuzumab		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Hépatique						
Hausse de la bilirubine	85 (12)	0	0	26 (4)	2 (< 1)	3 (< 1)
Hausse de l'AST	583 (79)	6 (< 1)	0	153 (21)	14 (3)	1 (< 1)
Hausse de l'ALT	409 (55)	409 (< 1)	0	150 (21)	30 (6)	10 (2)
Hématologique						
Baisse de la numération plaquettaire	347 (51)	29 (4)	16 (2)	92 (13)	11 (2)	0 (0)
Baisse du taux d'hémoglobine	229 (31)	8 (1)	0	206 (29)	12 (3)	0 (0)
Baisse de la numération des neutrophiles	174 (24)	10 (1)	0	133 (19)	14 (3)	0 (0)
Potassium						
Baisse de la kaliémie	191 (26)	15 (2)	4 (< 1)	68 (9)	26 (6)	4 (< 1)

Renseignements supplémentaires sur certaines réactions indésirables

Décès

Dans le cas du cancer du sein métastatique, cinq personnes (1 %) sont décédées pour des raisons autres que la progression de la maladie dans chaque groupe de l'étude pivot. Dans le groupe sous Kadcyla, quatre des cinq patients en question avaient une sepsie ou une infection, une pneumonie ou une encéphalopathie métabolique, et sont décédés entre 21 et 35 jours après la dernière dose de Kadcyla. Dans le groupe recevant l'association lapatinib-capécitabine, les cinq décès étaient causés par une coronaropathie, une défaillance de plusieurs organes, un coma, un hydrocéphale ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Dans les autres essais cliniques sur Kadcyla et le CSM, la cause du décès de deux personnes traitées par Kadcyla était inconnue, tandis que neuf autres personnes avaient subi des effets indésirables mortels. Il s'agissait de défaillance hépatique, d'anomalies de la fonction hépatique, de sepsie bactérienne, de défaillance respiratoire, de pneumopathie interstitielle ou de mort subite. Des cas mortels de défaillance hépatique, d'anomalie de la fonction hépatique et d'encéphalopathie métabolique sont aussi décrits sous 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité.

Chez les patients atteints d'un CSsp, un cas de manifestation indésirable mortelle (hémorragie intracrânienne) est survenu sous Kadcyla. Par ailleurs, 5 décès sont survenus plus de 30 jours après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude et n'étaient pas liés au traitement à l'étude ou aux procédures de l'étude, mais à des causes autres que la progression de la maladie. Dans le groupe recevant Kadcyla, un décès a été attribuable à une manifestation cérébrovasculaire avec insuffisance rénale, et un cas de décès après une ostéosynthèse a été signalé. Dans le groupe recevant le trastuzumab, deux décès ont été attribuables à une pneumonie, et un autre à une manifestation cérébrovasculaire.

Pouvoir immunogène

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, Kadcyła est susceptible de provoquer une réponse immunitaire. Un total de 1 243 patients de 7 études cliniques ont fait l'objet de contrôles de dépistage des réponses par des anticorps anti-Kadcyła à diverses étapes. Après l'administration de Kadcyła, 5,1 % (63/1 243) des patients étaient séropositifs une fois ou plus pour des anticorps anti-Kadcyła après l'administration d'une dose. Lors des études de phase I et de phase II, 6,4 % (24/376) des patients étaient séropositifs pour des anticorps anti-Kadcyła. Lors de l'étude EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5,2 % (24/466) des patients étaient séropositifs pour des anticorps anti-Kadcyła, dont 13 présentaient également des anticorps neutralisants. Lors de l'étude KATHERINE (BO27938), 3,7 % (15/401) des patients étaient séropositifs pour des anticorps anti-Kadcyła, dont 5 présentaient également des anticorps neutralisants. En raison de la faible incidence des anticorps anti-médicament, il est impossible de tirer des conclusions quant aux effets des anticorps anti-Kadcyła sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de Kadcyła.

Les résultats du dosage du pouvoir immunogène dépendent fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthodologie de l'analyse, la manutention des échantillons, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, la comparaison entre l'incidence d'anticorps dirigés contre Kadcyła et celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits risque d'être trompeuse.

8.5 Réactions indésirables identifiées après la mise en marché

Aucune nouvelle réaction indésirable du médicament n'a été signalée après la mise en marché.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions avec Kadcyła n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Kadcyła n'a fait l'objet d'aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Cependant, les études *in vitro* sur le métabolisme des microsomes hépatiques humains semblent indiquer que le DM1, le composant cytotoxique de Kadcyła, est surtout métabolisé par le CYP3A4 mais aussi, à un degré moindre, par le CYP3A5. Le DM1 n'est ni inhibiteur ni inducteur du métabolisme à médiation par P450 *in vitro*. La prudence s'impose si Kadcyła est administré en association avec de puissants inhibiteurs du CYP3A.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'atazanavir, l'indinavir, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la téli-thromycine et le voriconazole) et de Kadcyła est à éviter, compte tenu du risque d'augmentation de l'exposition au DM1 et de sa toxicité. Envisager d'administrer plutôt un autre médicament dont la capacité d'inhiber le CYP3A4 est nulle ou minime. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est inévitable, envisager de reporter le traitement par Kadcyła jusqu'à ce que les puissants inhibiteurs du CYP3A4 aient été éliminés de la circulation (environ 3 demi-vies d'élimination des inhibiteurs) si possible. Dans le cas où l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de Kadcyła ne peut être reportée, une étroite surveillance s'impose afin de détecter toute réaction indésirable.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction entre le médicament et les épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Kadcyla est un anticorps conjugué ciblant HER2 qui associe une IgG₁ anti-HER2 humanisée, le trastuzumab, à un inhibiteur des microtubules, le DM1 (un dérivé de la maytansine) par une liaison covalente avec un agent de liaison thioéther stable, le MCC (4-[N-maléimidométhyl] cyclohexane -1-carboxylate). Emtansine désigne le complexe MCC-DM1. En moyenne, 3,5 molécules de DM1 sont conjuguées à chaque molécule de trastuzumab.

En conjuguant le DM1 au trastuzumab, on dote l'agent cytotoxique d'une sélectivité pour les cellules tumorales qui surexpriment HER2, ce qui augmente la libération intracellulaire de DM1 directement aux cellules malignes. Au moment de la liaison avec HER2, il se produit une internalisation de Kadcyla médiée par des récepteurs, et la dégradation lysosomale qui s'ensuit entraîne la libération de catabolites cytotoxiques contenant du DM1 (surtout la lysine-MCC-DM1).

Kadcyla emploie les modes d'action du trastuzumab et du DM1.

- Le trastuzumab emtansine, tout comme le trastuzumab, se lie au domaine extracellulaire (ECD) IV de HER2 ainsi qu'aux récepteurs Fcγ et au complément C1q. En outre, Kadcyla, comme le trastuzumab, inhibe la libération de l'ECD de HER2 ainsi que la transmission des signaux de la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) et induit une médiation de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) dans les cellules mammaires cancéreuses humaines qui surexpriment HER2.
- Le DM1, le composant cytotoxique de Kadcyla, se lie à la tubuline. En inhibant la polymérisation de la tubuline, le DM1 provoque un arrêt de la cellule à la phase G2/M de son cycle, ce qui entraîne la mort cellulaire par apoptose. Les résultats de dosages de la cytotoxicité *in vitro* ont montré que le DM1 est de 20 à 200 fois plus puissant que les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche.
- L'agent de liaison MCC est conçu pour limiter la libération du DM1 dans la circulation générale tout en encourageant sa délivrance ciblée, comme le montrent les très faibles taux plasmatiques de DM1 libre qui ont été détectés.

10.2 Pharmacodynamique

L'activité antitumorale du trastuzumab emtansine a été évaluée *in vitro* dans des cellules mammaires cancéreuses humaines surexprimant HER2 ainsi que dans des modèles de souris à xénogreffe tumorale. Dans les cellules cancéreuses sensibles au trastuzumab, le trastuzumab emtansine est plus puissant que le trastuzumab, *in vitro* et *in vivo*. En outre, les cellules mammaires cancéreuses insensibles au trastuzumab et résistant au lapatinib sont fortement sensibles au trastuzumab emtansine. Lors des études précliniques, on a démontré que le

trastuzumab emtansine conservait les propriétés thérapeutiques du trastuzumab telles que l'inhibition de l'excrétion du domaine extracellulaire HER2, la suppression des voies de signalisation activées par HER2 et la médiation de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). *In vitro*, la cytostase constitue l'effet direct du trastuzumab, des suites de l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G1, sans induction de mort cellulaire. Comme il est à prévoir d'un agent antimittotique, l'administration de trastuzumab emtansine entraîne l'arrêt mitotique (phase G2/M), l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la lyse cellulaire, dans les cellules mammaires cancéreuses surexprimant HER2.

10.3 Pharmacocinétique

L'analyse pharmacocinétique de population portant sur le trastuzumab emtansine n'a révélé aucune différence quant à l'exposition à Kadcylla selon le statut de la maladie (traitement adjuvant vs présence de métastases).

Absorption : Kadcylla s'administre par voie intraveineuse. Aucune étude n'a été réalisée sur d'autres voies d'administration.

Distribution : dans l'étude de phase I TDM3569g et l'étude de phase III BO27938, Kadcylla administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines a présenté une pharmacocinétique linéaire (c.-à-d., augmentations linéaires de la concentration maximale [C_{max}] et de la surface sous la courbe des concentrations extrapolée à l'infini [SSC_{∞}]) à des doses de 2,4 à 4,8 mg/kg; l'élimination était plus rapide aux doses inférieures ou égales à 1,2 mg/kg. Dans l'étude TDM4370g/BO21977 et l'étude BO27938, une dose de 3,6 mg/kg de Kadcylla administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines a donné lieu à une concentration sérique moyenne maximale (C_{max}) de trastuzumab emtansine (\pm écart type [ET]) lors du cycle 1 de 83,4 (\pm 16,5) μ g/ml ($n = 292$) et de 72,6 (\pm 24,3) μ g/ml, respectivement. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre ($V_{\text{éé}}$) lors de l'administration de 3,6 mg/kg de Kadcylla toutes les 3 semaines s'étendait de 28,4 à 58,4 ml/kg dans les six études cliniques de phases I, II et III.

Métabolisme : on s'attend à ce que le catabolisme de Kadcylla se fasse par protéolyse dans les lysosomes cellulaires, sans participation importante des isoenzymes du cytochrome P450. De faibles taux de catabolites, notamment Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 et DM1, sont détectés dans le plasma humain. Dans l'étude TDM4370g/BO21977 et l'étude BO27938, les concentrations moyennes (\pm ET) maximales de DM1 au cycle 1 étaient constamment faibles après l'administration de Kadcylla, soit de 4,61 (\pm 1,61) ng/ml ($n = 287$) et de 4,71 (\pm 2,25) ng/ml, respectivement.

Les études sur le métabolisme *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains donnent à penser que le DM1, composant du trastuzumab emtansine, est surtout métabolisé par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP3A5.

Élimination : la pharmacocinétique de Kadcylla administré par voie intraveineuse à 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines était similaire chez les personnes atteintes de cancer du sein métastatique surexprimant HER2 des six études cliniques. La clairance moyenne s'étendait de 7 à 13 ml/jour/kg, tandis que la demi-vie d'élimination estimée durait de 3,1 à 4,5 jours en moyenne dans les six études. Aucune accumulation de trastuzumab emtansine n'a été observée après l'administration de perfusions intraveineuses répétées toutes les 3 semaines.

La dose de 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines, basée sur le poids corporel, est considérée comme appropriée d'après les données sur l'efficacité et l'innocuité obtenues lors des études cliniques.

Dans les études non cliniques, les catabolites du trastuzumab emtansine, notamment le DM1, la Lys-MCC-DM1 et le MCC-DM1, étaient principalement éliminés dans la bile et à un degré minime dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (≥ 65 ans) : l'analyse des principaux paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab emtansine (clairance, $V_{\text{éé}}$, SSC_{∞} et C_{max}) pour les personnes ayant reçu 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines dans les six études ont montré que l'âge (< 65 ans [n = 532]); 65–75 ans [n = 72]; > 75 ans [n = 17]) n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de Kadcyła.

Sexe : étant donné que la majorité des personnes participant aux études cliniques sur Kadcyła étaient des femmes, l'évaluation formelle de la différence entre les sexes dans la pharmacocinétique de Kadcyła n'a pas été effectuée.

Origine ethnique : l'origine ethnique ne semblait pas influencer sur la pharmacocinétique de Kadcyła. Les principaux paramètres pharmacocinétiques de Kadcyła (clairance, $V_{\text{éé}}$, SSC_{∞} et C_{max}) administré à raison de 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines à des sujets de race blanche (n = 489) étaient comparables à ceux observés chez les sujets asiatiques (n = 70).

Insuffisance hépatique : le foie est l'organe principal responsable de l'élimination du DM1 et des catabolites contenant du DM1. La pharmacocinétique du trastuzumab emtansine et des catabolites contenant du DM1 a été évaluée après l'administration de 3,6 mg/kg de Kadcyła à des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-positif dont la fonction hépatique était normale (n = 10), ou qui étaient atteintes d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh; n = 10) et modérée (classe B de Child-Pugh; n = 8).

- Les concentrations plasmatiques de DM1 et de catabolites contenant du DM1 (Lys-MCC-DM1 et MCC-DM1) étaient faibles et comparables entre les patients atteints ou non d'insuffisance rénale. L'SSC des concentrations de DM1 et des catabolites contenant du DM1 n'a pas été calculée, étant donné que la plupart des concentrations mesurées se situaient en dessous des seuils de quantification des tests.
- Les expositions systémiques (SSC) au trastuzumab emtansine au cycle 1 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée étaient d'environ 38 % et 67 % plus faibles, respectivement, que celles observées chez les patients avec une fonction hépatique normale. L'exposition au trastuzumab emtansine (SSC) au cycle 3 après des administrations répétées à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère était de 14 % plus faible par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. On ne dispose pas de suffisamment de données pour caractériser l'exposition au trastuzumab emtansine au-delà du cycle 1 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée et aucune donnée sur la pharmacocinétique au sein d'une population n'a été recueillie chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale : les principaux paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab

emtansine (clairance, $V_{\text{éé}}$, SSC_{∞} et C_{max}) administré à raison de 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] : 60–89 ml/min, n = 237) et modérée (ClCr : 30–59 ml/min, n = 45) demeureraient comparables à ceux observés pour une fonction rénale normale (ClCr \geq 90 ml/min, n = 337). Les données pharmacocinétiques dans les cas d'insuffisance rénale grave (ClCr : 15–29 ml/min) sont limitées (n = 1), ce qui empêche de formuler des recommandations posologiques.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conservation des fioles

Conserver les fioles non reconstituées entre 2 et 8 °C.

Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'emballage.

Durée de conservation de la solution reconstituée dans la fiole

La solution reconstituée dans la fiole à l'aide d'eau stérile pour injection doit être utilisée immédiatement après la reconstitution. Sinon, elle peut être conservée au réfrigérateur pendant un maximum de 24 heures, entre 2 et 8 °C, mais devra être jetée par la suite.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Durée de conservation de la solution pour perfusion contenant la solution reconstituée

La solution reconstituée de Kadcyła diluée dans des sacs en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en chlorure de polyoléfine exempts de PVC ou de latex contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 0,45 % peut être conservée entre 2 et 8 °C pendant un maximum de 24 heures avant usage. Cette durée de conservation s'ajoute au temps alloué à la solution reconstituée dans la fiole. Comme des particules sont susceptibles de se former pendant la conservation si une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % est utilisée, il est nécessaire d'interposer un filtre intégré de polyéther sulfone (PES) de 0,2 micron (n'adsorbant pas les protéines) ou de 0,22 micron pour l'administration (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Ne pas congeler la solution pour perfusion contenant le produit reconstitué.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Élimination des médicaments inutilisés ou expirés

Il y a lieu de réduire au minimum la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Ne pas éliminer les médicaments dans les eaux usées et éviter de les jeter dans les déchets domestiques. Utiliser les systèmes de collecte établis de la région.

Les directives suivantes doivent être strictement respectées concernant l'emploi et l'élimination des seringues et des autres objets médicaux pointus ou tranchants :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Déposer toutes les aiguilles et seringues utilisées dans un contenant pour objets pointus ou tranchants (contenant jetable résistant à la perforation).

Suivre les exigences locales pour l'élimination des déchets ou des médicaments inutilisés ou périmés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

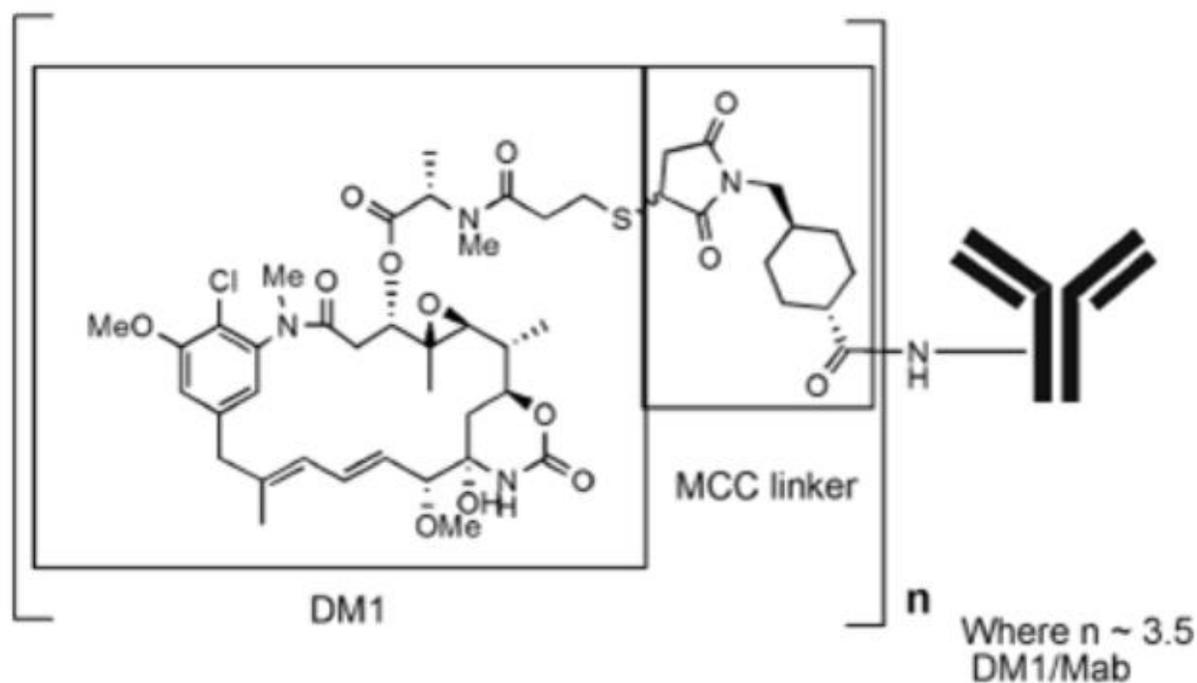
Substance pharmaceutique

Nom propre : trastuzumab emtansine

Nom chimique : immunoglobuline G₁, anti-(récepteur humain p185neu) (monoclonal humain-murin rhuMab HER2 à chaîne γ 1), disulfide avec anticorps monoclonal humain-murin rhuMab HER2 à chaîne légère, dimère, tétraamide avec N²- [3-[[1-(4-carboxycyclohexyl) méthyl]-2,5-dioxo-3-pyrrolidiny]thio]-1-oxopropyl]-N²-déacétylmaytansine

Masse moléculaire : 148 781 Da

Formule développée :



Caractéristiques du produit

Kadcyla est un anticorps conjugué ciblant HER2 qui associe une IgG₁ anti-HER2 humanisée, le trastuzumab, à un inhibiteur des microtubules, le DM1 (un dérivé de la maytansine) par une liaison covalente avec un agent de liaison thioéther stable, le MCC (4-[N-maléimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate). Emtansine désigne le complexe MCC-DM1. En moyenne, 3,5 molécules de DM1 sont conjuguées à chaque molécule de trastuzumab.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Cancer du sein métastatique (CSM)

Un aperçu du plan des études et des données démographiques des patients inscrits aux études cliniques est présenté au Tableau 11.

Tableau 11 Résumé du plan des études et des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur le CSM

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
TDM4370g/ BO21977 (EMILIA)	Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, en ouvert	Kadcyla : 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines, par voie i.v. ou lapatinib : 1250 mg/jour, par voie orale + capécitabine : 1000 mg/m ² 2 fois par jour aux jours 1–14	Kadcyla : 495 patients traités Lapatinib + capécitabine : 496 patients traités	Kadcyla : 52,2 (25–84) Lapatinib + capécitabine : 53,2 (24–83)	Kadcyla : Femmes : 494 (99,8 %) Hommes : 1 (0,2 %) Lapatinib + capécitabine : Femmes : 492 (99,2 %) Hommes : 4 (0,8 %)
TDM4450g/ BO21976	Étude multicentrique de phase II à répartition aléatoire, en ouvert	Kadcyla : 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines, par voie i.v. ou trastuzumab : dose d'attaque de 8 mg/kg; 6 mg/kg toutes les 3 semaines, par voie i.v. + docétaxel : 75 ou 100 mg/m ² toutes les 3 semaines, par voie i.v.	Kadcyla : 67 patientes traitées Trastuzumab + docétaxel : 70 patientes inscrites (2 patientes non traitées)	Kadcyla : 54,3 (27-82) Trastuzumab + docétaxel : 52,1 (33-75)	Kadcyla : Femmes : 67 (100,0 %) Trastuzumab + docétaxel : Femmes : 70 (100,0 %)
TDM4374g	Étude de phase II à un seul groupe, en ouvert	Kadcyla : 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines, par voie i.v.	110 patients traités	53,0 (34-77)	Femmes : 108 (98,2 %) Hommes : 2 (1,8 %)
TDM4258g	Étude de phase II à un seul groupe, en ouvert	Kadcyla : 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines, par voie i.v.	112 patients traités	55,0 (33–82)	Femmes : 111 (99,1 %) Hommes : 1 (0,9 %)

Résultats de l'étude sur le CSM

Un essai clinique de phase III en mode ouvert, randomisé, multicentrique et international (TDM4370g/BO21977) a été mené chez des personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, non résecable, surexprimant HER2 ou de CSM après un traitement à base d'un taxane et de trastuzumab, notamment des patients ayant reçu un taxane et le trastuzumab comme traitement adjuvant, mais dont la rechute est survenue dans les 6 mois suivant la fin de

ce traitement. Avant l'inscription, une confirmation de la surexpression HER2 des échantillons de tumeur mammaire, définie comme un score de 3+ selon l'IHC ou l'amplification génique par ISH, était requise dans un laboratoire central. L'étude a comparé l'innocuité et l'efficacité de Kadcyła à celles de l'association lapatinib-capécitabine. Au total, 991 sujets ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit Kadcyła, soit l'association lapatinib-capécitabine :

- Groupe Kadcyła (n = 495) : Kadcyła à 3,6 mg/kg par voie intraveineuse (i.v.) durant 30 à 90 minutes le jour 1 d'un cycle de 21 jours;
- Groupe témoin (association lapatinib-capécitabine) (n = 496) : 1250 mg de lapatinib par voie orale une fois par jour pendant un cycle de 21 jours avec 1000 mg/m² de capécitabine par voie orale deux fois par jour, les jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours.

Kadcyła ou l'association lapatinib-capécitabine étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie (selon l'évaluation de l'investigateur), au retrait du consentement ou à la survenue d'un effet toxique non maîtrisable. Au moment de l'analyse primaire, la durée médiane sous le médicament à l'étude s'étendait à 5,7 mois (intervalle : 0–28,4) pour Kadcyła, à 4,9 mois (intervalle : 0–30,8) pour le lapatinib et à 4,8 mois (intervalle : 0–30,4) pour la capécitabine. Au moment de la seconde analyse intérimaire, la durée médiane sous le médicament à l'étude était de 7,6 mois (intervalle : 0–34,8) pour Kadcyła, de 5,5 mois (intervalle : 0–33,3) pour le lapatinib et de 5,3 mois (intervalle : 0–33,3) pour la capécitabine. La répartition aléatoire était stratifiée selon la région géographique (États-Unis, Europe de l'Ouest, autre), le nombre de schémas chimiothérapeutiques antérieurs pour un cancer métastatique ou localement avancé non résecable (0 ou 1, > 1) et la présence ou non d'atteinte viscérale, selon les investigateurs.

Les caractéristiques des sujets et des tumeurs étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. Au départ, il s'agissait de cancer métastatique dans tous les cas. Les caractéristiques démographiques sont résumées au Tableau 12.

Tableau 12 Caractéristiques démographiques lors de l'étude TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + capécitabine N = 496	Kadcyła N = 495
Âge (ans)		
Médiane	53	53
Intervalle	24-83	25-84
Sexe, n (%)		
Féminin	492 (99,2)	494 (99,8)
Masculin	4 (0,8)	1 (0,2)
Race, n (%)		
Blanche	374 (75,4)	358 (72,3)
Asiatique	86 (17,3)	94 (19,0)
Noire	21 (4,2)	29 (5,9)
Autre	10 (2)	7 (1,4)
Non disponible	5 (1,0)	7 (1,4)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	312 (62,9)	299 (60,4)
1	176 (35,5)	194 (39,2)
Non disponible	8 (1,6)	2 (<1)
Atteinte cancéreuse, n (%)		

	Lapatinib + capécitabine N = 496	Kadcyla N = 495
Viscérale	335 (67,5)	334 (67,5)
Non viscérale	161 (32,5)	161 (32,5)
Récepteurs hormonaux, n (%)		
ER-positif, PR-positif, les deux	263 (53)	282 (57,0)
ER-négatif et PR-négatif	224 (45,2)	202 (40,8)
Inconnu, ER-négatif, PR inconnu	9 (1,8)	11 (2,3)
Nombre de métastases (CEI)		
1	151 (30,4)	143 (28,9)
2	156 (31,5)	155 (31,3)
3+	175 (35,3)	189 (38,2)
Manquant	14 (2,8)	8 (1,6)
Cancer mesurable (CEI)		
Non	107 (21,6)	98 (19,8)
Oui	389 (78,4)	397 (80,2)
Schémas chimiothérapeutiques antérieurs pour un cancer métastatique ou localement avancé		
0-1	305 (61,5)	304 (61,4)
> 1	191 (38,5)	191 (38,6)

Dans la majorité des cas (88 %) un traitement général avait été administré pour un cancer métastatique. Douze pour cent avaient reçu un traitement uniquement néoadjuvant ou adjuvant et avaient éprouvé une rechute dans les 6 mois. Tous les sujets, sauf une exception, avaient reçu du trastuzumab avant l'inscription à l'étude; environ 85 % avaient reçu du trastuzumab pour un cancer métastatique. Avant l'inscription à l'étude, environ 99 % avaient reçu un taxane et 61 %, une anthracycline. En tout, le nombre médian d'agents à action générale qui avaient été administrés pour un cancer métastatique était de 3. Parmi les patients porteurs de tumeurs à récepteurs hormonaux positifs, 44,4 % avaient reçu une hormonothérapie adjuvante auparavant, tandis que 44,8 % en avaient reçu pour un cancer métastatique ou localement avancé.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'évaluation indépendant (CEI), ainsi que la survie globale (SG). La SSP était définie comme la durée entre la répartition aléatoire et un effet documenté de la progression de la maladie évaluée par un CEI ou le décès de toute cause (selon la première occurrence). La SG était définie comme la durée entre la répartition aléatoire et le décès de toute cause.

Les critères d'évaluation secondaires importants comprenaient notamment la SSP (évaluée par l'investigateur), le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse et le délai avant la progression des symptômes.

Tableau 13 Résumé sur l'efficacité provenant de l'étude TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + capécitabine N = 496	Kadcyla N = 495
Critères principaux		
SSP évaluée par un CEI		
Nombre (%) de sujets ayant une manifestation	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Durée médiane de la SSP (mois)	6,4	9,6
Rapport des risques instantanés (RRI) (stratifié*)	0,650	
IC à 95 % du RRI	(0,549; 0,771)	
Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel, stratifié*)	< 0,0001	
Survie globale**		
Nombre (%) de décès	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Durée médiane de la survie (mois)	25,1	30,9
RRI (stratifié*)	0,682	
IC à 95 % du RRI	(0,548; 0,849)	
Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel, stratifié*)	0,0006	
Critères d'évaluation secondaires importants		
Taux de réponse objective		
Patients ayant une tumeur mesurable	389	397
Patients ayant une réponse objective (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Différence (IC à 95 %)	12,7 % (6,0 %; 19,4 %)	
Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel, stratifié*)	0,0002	
Durée de la réponse objective (mois)		
Patients ayant une réponse objective	120	173
Médiane	6,5	12,6

SSP = survie sans progression; CEI = comité d'évaluation indépendant; RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance

* Stratification : région géographique (États-Unis, Europe de l'Ouest, autre), nombre de schémas chimiothérapeutiques antérieurs pour un cancer métastatique ou localement avancé non résecable (0 ou 1, > 1), présence ou non d'atteinte viscérale.

	Lapatinib + capécitabine N = 496	Kadcyla N = 495
--	---	----------------------------

** La première analyse intérimaire de la survie globale (SG) était effectuée au moment de l'analyse primaire de la SSP. L'effet du traitement était puissant, mais sans que le seuil d'efficacité prédéfini ne soit franchi. Une seconde analyse de la SG pour laquelle 331 événements ont été observés figure sur ce tableau. La valeur de p a atteint le seuil d'arrêt O'Brien Fleming selon la fonction de dépense du risque alpha de Lan et DeMets lors de la seconde analyse intérimaire de la survie globale ($p = 0,0037$).

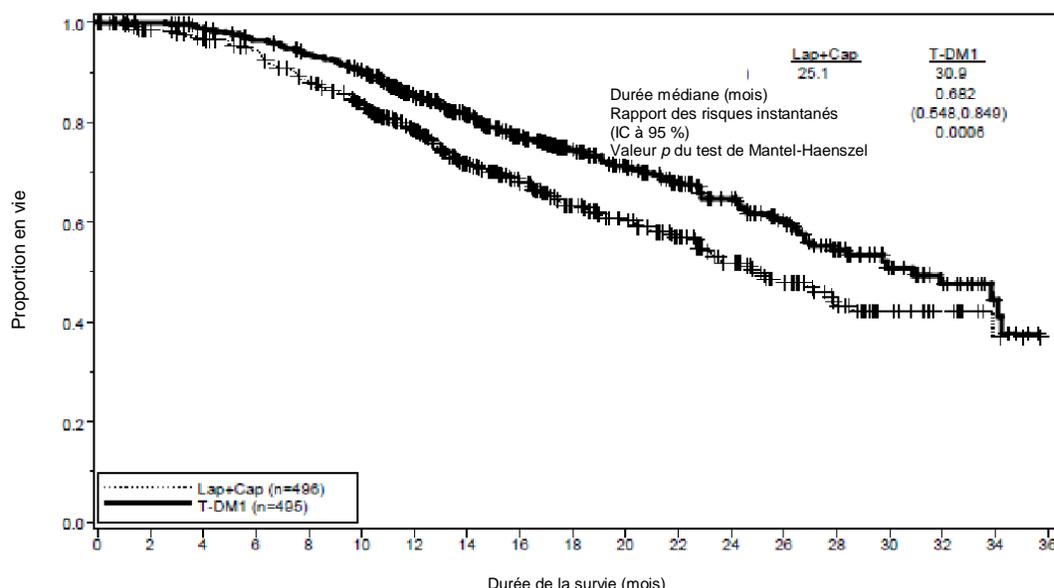
Un bienfait du traitement par Kadcyla pour ce qui est de la SSP et de la SG a été observé dans la plupart des sous-groupes définis par les facteurs de stratification, les principales caractéristiques initiales concernant les données démographiques et pathologiques ainsi que les traitements préalables. Dans le sous-groupe des patients ayant une maladie non mesurable ($n = 205$), d'après l'évaluation du CEI, les rapports des risques instantanés de la SSP et de la SG étaient de 0,91 (IC à 95 % : 0,59; 1,42) et de 0,96 (IC à 95 % : 0,54; 1,68), respectivement; dans les cas de maladie mesurable, les rapports des risques instantanés étaient de 0,62 (IC à 95 % : 0,52; 0,75) et de 0,65 (IC à 95 % : 0,51; 0,82), respectivement. Les rapports des risques instantanés de la SSP et de la SG pour les personnes âgées de moins de 65 ans ($n = 853$) étaient de 0,62 (IC à 95 % : 0,52; 0,74) et de 0,66 (IC à 95 % : 0,52; 0,83), respectivement. Pour les personnes âgées de ≥ 65 ans ($n = 138$), les rapports des risques instantanés de la SSP et de la SG étaient de 1,06 (IC à 95 % : 0,68; 1,66) et de 1,05 (IC à 95 % : 0,58; 1,91), respectivement.

Des analyses prédéterminées de sous-groupes définis par la détermination d'une atteinte viscérale ou non viscérale basée uniquement sur l'avis de l'investigateur au moment de la randomisation ont révélé des rapports des risques instantanés de la SSP de 0,96 (IC à 95 % : 0,71; 1,30) et de 0,55 (IC à 95 % : 0,45; 0,67) pour les sous-groupes aux atteintes non viscérales et viscérales, respectivement, d'après les calculs du CEI. Quant à la SG, les rapports des risques instantanés étaient de 1,05 (IC à 95 % : 0,69; 1,61) et de 0,59 (IC à 95 % : 0,46; 0,76), respectivement.

Afin d'examiner la possibilité d'une hétérogénéité dans les évaluations ou de l'influence d'autres facteurs sur l'analyse de sous-groupes, des analyses *a posteriori* ont été effectuées en définissant uniformément le siège d'une atteinte viscérale comme étant les poumons, le foie, un épanchement pleural et une ascite. La définition a été appliquée aux évaluations du CEI. Ces analyses ont révélé des rapports des risques instantanés de la SSP de 0,69 (IC à 95 % : 0,51; 0,95) et de 0,64 (IC à 95 % : 0,53; 0,78) pour les sous-groupes aux atteintes non viscérales et viscérales, respectivement, d'après les calculs du CEI. Les rapports des risques instantanés pour la SG étaient de 0,59 (IC à 95 % : 0,37; 0,94) et de 0,73 (IC à 95 % : 0,57; 0,94), respectivement.

Figure 2

Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



Nombre à risque

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Lap+Cap	486	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	46	27	17	7	4
T-DM1	485	485	474	457	439	413	349	293	242	197	164	138	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1 = trastuzumab emtansine; Lap = lapatinib; Cap = capécitabine

Le rapport des risques instantanés est estimé à partir d'un modèle de Cox stratifié; la valeur *p* est estimée à partir d'un test de Mantel-Haenszel stratifié.

Autres études cliniques sur le CSM

Une étude randomisée, multicentrique, de phase II, en mode ouvert (TDM4450g/BO21976) a évalué les effets de Kadcylla par comparaison avec l'association trastuzumab-docétaxel chez des patients atteints de CSM surexprimant HER2 n'ayant pas reçu de chimiothérapie préalable pour une maladie métastatique. Suivant une répartition aléatoire, les patients recevaient soit Kadcylla à 3,6 mg/kg i.v. toutes les 3 semaines (n = 67), soit une dose de charge de 8 mg/kg de trastuzumab i.v. suivie par 6 mg/kg i.v. toutes les 3 semaines, en association avec 75–100 mg/m² de docétaxel i.v. toutes les 3 semaines (n = 70).

La SSP évaluée par l'investigateur constituait le critère d'évaluation principal. La durée médiane de la SSP était de 9,2 mois dans le groupe recevant l'association trastuzumab-docétaxel, tandis qu'elle était de 14,2 mois dans le groupe recevant Kadcylla. Le suivi avait une durée médiane d'environ 14 mois dans les deux groupes. Le TRO s'élevait à 58,0 % sous l'association trastuzumab-docétaxel et à 64,2 % sous Kadcylla. La durée médiane de la réponse n'était pas atteinte dans le groupe recevant Kadcylla, tandis qu'elle était de 9,5 mois dans le groupe témoin. La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Une étude en mode ouvert, de phase II, à un seul groupe (TDM4374g) a évalué les effets de Kadcylla dans des cas incurables de CSM ou de cancer localement avancé surexprimant HER2. Tous les sujets avaient reçu des traitements ciblant HER2 (association trastuzumab-lapatinib) et une chimiothérapie (anthracycline, taxane et capécitabine) comme traitement néoadjuvant ou adjuvant, pour une maladie localement avancée ou métastatique. Le nombre médian d'agents anticancéreux administrés antérieurement dans toutes les indications était de 8,5 (intervalle : 5-19), tandis qu'il était de 7,0 (intervalle : 3–17) dans le cas des maladies métastatiques, y compris tous les agents indiqués dans le traitement du cancer du sein.

Les patients (n = 110) ont reçu 3,6 mg/kg de Kadcylla par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou à une toxicité inacceptable.

Le TRO basé sur une évaluation radiologique indépendante et la durée de la réponse objective constituaient les principaux critères d'analyse de l'efficacité. Le TRO était de 32,7 %, soit n = 36 personnes répondant au traitement, selon les interprétations du CEI et de l'investigateur. La durée médiane de la réponse selon le CEI n'a pas été atteinte (de 4,6 mois à une durée non estimable).

Une étude de phase II en mode ouvert, à un seul groupe (TDM4258g) a évalué les effets de Kadcylla dans des cas incurables de CSM ou de cancer du sein localement avancé surexprimant HER2 comportant des antécédents de progression lors d'un traitement ciblant HER2 et de l'administration d'au moins un agent de chimiothérapie pour le CSM. Kadcylla a été administré (N = 112) à une dose de 3,6 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable pendant 1 an au maximum.

Le critère d'évaluation primaire était le TRO selon un examen radiologique indépendant. Kadcylla, dans des cas de CSM surexprimant HER2 pour lesquels un traitement ciblant HER2 avait été administré préalablement, s'est révélé agir en monothérapie par un TRO de 26,9 %, selon l'évaluation radiologique indépendante, et un TRO confirmé de 38,9 %, selon l'évaluation de l'investigateur. On a démontré l'activité antitumorale de Kadcylla chez des sujets traités auparavant par le lapatinib et le trastuzumab en confirmant un TRO de 24,2 % selon l'évaluation radiologique indépendante. La durée médiane de la réponse selon l'évaluation radiologique indépendante n'a pas été atteinte à cause du manque d'événements, mais était de 9,4 mois selon l'évaluation de l'investigateur.

Cancer du sein au stade précoce (CSsp)

Un aperçu du plan des études et des données démographiques des patients inscrits à l'étude BO27938 (KATHERINE) est présenté au tableau 14.

Tableau 14 Résumé du plan des études et des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur le CSsp

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Cancer du sein au stade précoce					
BO27938 (KATHERINE)	Étude multicentrique, multinationale, de phase III à répartition aléatoire, à 2 groupes, en ouvert	Trastuzumab : 6 mg/kg toutes les 3 semaines, par voie i.v. pendant 14 cycles (dose d'attaque de 8 mg/kg administrée si plus de 6 semaines se sont écoulées depuis l'administration de la dernière dose de trastuzumab) OU Kadcylla : 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines, par voie i.v. pendant 14 cycles	Trastuzumab : 743 patients inscrits, 720 patients traités Kadcylla : 743 patients inscrits, 740 patients traités	Trastuzumab : 49,2 (23–80) Kadcylla : 49,0 (24–79)	Trastuzumab : Femmes : 740 (99,6 %) Hommes : 3 (0,4 %) Kadcylla : Femmes : 741 (99,7 %) Hommes : 2 (0,3 %)

Résultats de l'étude sur le CSsp

L'étude KATHERINE (BO27938) était un essai en mode ouvert, randomisé et multicentrique mené auprès de 1 486 patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2, et présentant une tumeur invasive résiduelle au sein et/ou aux ganglions lymphatiques axillaires après un traitement néoadjuvant à base d'un taxane et de trastuzumab administré avant leur inscription à l'essai. Les patients pouvaient aussi avoir reçu une anthracycline dans le cadre du traitement néoadjuvant. Les patients ont reçu une radiothérapie et/ou une hormonothérapie en plus du traitement à l'étude conformément aux lignes directrices locales. Les échantillons de tumeur mammaire devaient confirmer une surexpression de HER2, définie comme un score de 3+ selon l'IHC ou un ratio $\geq 2,0$ selon l'amplification génique par ISH déterminé par un laboratoire central. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir le trastuzumab ou Kadcylla. La randomisation a été stratifiée selon le stade clinique au départ, le statut des récepteurs hormonaux, le traitement préopératoire ciblant HER2 (trastuzumab, trastuzumab plus agent[s] additionnel[s] ciblant HER2) et le statut ganglionnaire pathologique évalué après le traitement préopératoire.

Les patients étaient exclus de l'étude s'ils répondaient à l'un des critères suivants : résidu macroscopique de la maladie après une mastectomie ou marges positives après une chirurgie mammaire conservatrice; progression de la maladie durant le traitement néoadjuvant; dysfonction cardiopulmonaire, notamment insuffisance cardiaque de classe II selon la New York Heart Association (NYHA) (symptômes légers et limitation fonctionnelle légère) ou de classe

supérieure à II, ou antécédents de réduction < 40 % de la fraction d'éjection ventriculaire gauche lors d'un traitement antérieur.

Kadcyla a été administré par voie intraveineuse à raison de 3,6 mg/kg le jour 1 d'un cycle de 21 jours. Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse à raison de 6 mg/kg le jour 1 d'un cycle de 21 jours. Les patients ont reçu Kadcyla ou le trastuzumab pendant un total de 14 cycles, sauf en cas d'une récurrence de la maladie, d'un retrait du consentement ou de la survenue d'une toxicité inacceptable, selon la première occurrence. Au moment de l'analyse primaire, la durée médiane du traitement était de 10 mois (intervalle : 1–12) pour Kadcyla, et de 10 mois (intervalle : 1–13) pour le trastuzumab. En cas d'arrêt du traitement par Kadcyla, les patients pouvaient compléter la durée de leur traitement prévu à l'étude jusqu'à ce que 14 cycles de traitement ciblant HER2 par le trastuzumab aient été administrés, s'il y avait lieu, selon la survenue de manifestations de toxicité et à la discrétion de l'investigateur.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude était la survie sans maladie invasive (SSMI). La SSMI était définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et la première occurrence de l'un des événements suivants : récurrence homolatérale d'une tumeur mammaire invasive, récurrence locale ou régionale homolatérale d'un cancer du sein invasif, récurrence distante de la maladie, cancer du sein contralatéral invasif ou décès, quelle qu'en soit la cause. Les critères additionnels comprenaient la SSMI y compris les seconds cancers primitifs non mammaires, la survie sans maladie (SSM), la survie globale (SG) et l'intervalle sans récurrence à distance (ISRD).

Tableau 15 Caractéristiques démographiques des patients de l'étude BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	Kadcyla N = 743
Âge (ans)		
Médian	49	49
Intervalle	23–80	24–79
Sexe, n (%)		
Féminin	740 (99,6)	741 (99,7)
Masculin	3 (0,4)	2 (0,3)
Race, n (%)		
Blanche	531 (71,5)	551 (74,2)
Asiatique	64 (8,6)	65 (8,7)
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	50 (6,7)	36 (4,8)
Noire ou afro-américaine	19 (2,6)	22 (2,8)
Autre	79 (10,6)	70 (9,4)
Région, n (%)		
Amérique du Nord	164 (22,1)	170 (22,9)
Europe de l'Ouest	403 (54,2)	403 (54,2)
Reste du monde	176 (23,7)	170 (22,9)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	613 (82,5)	597 (80,3)
1	130 (17,5)	146 (19,7)
Récepteurs hormonaux (cahier d'observation électronique) n (%)		
Positif (RE-positif, RP-positif ou les deux)	540 (72,7)	534 (71,9)
Négatif (RE-négative et RP-négatif ou inconnu)	203 (27,3)	209 (28,1)

	Trastuzumab N = 743	Kadcyla N = 743
Traitement préopératoire ciblant HER2 (cahier d'observation électronique) n (%)		
Trastuzumab seulement	596 (80,2)	600 (80,8)
Trastuzumab en plus d'un traitement ciblant HER2	147 (19,8)	143 (19,2)
Traitement préopératoire par le pertuzumab (cahier d'observation électronique) n (%)		
Ont reçu du pertuzumab	139 (18,7)	133 (17,9)
N'ont pas reçu de pertuzumab	604 (81,3)	610 (82,1)
Traitement antérieur par une anthracycline (n, %)		
Ont reçu une anthracycline antérieurement	564 (75,9)	579 (77,9)
N'ont pas reçu d'anthracycline antérieurement	179 (24,1)	164 (22,1)

La majorité des patients (76,9 %) avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante contenant une anthracycline, et 19,5 % des patients ont reçu un autre agent ciblant HER2 en plus du trastuzumab dans le cadre d'un traitement néoadjuvant. Le pertuzumab était le deuxième traitement administré à 93,8 % des patients ayant reçu un second agent ciblant HER2 en traitement néoadjuvant.

Une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la SSMI a été observée chez les patients ayant reçu Kadcyla comparativement au trastuzumab (RRI = 0,50; IC à 95 % [0,39; 0,64], $p < 0,0001$), ce qui correspond à une réduction de 50 % du risque de manifestation liée à la SSMI. Les estimations des taux d'absence de manifestation à 3 ans étaient de 88,3 % dans le groupe Kadcyla comparativement à 77,0 % dans le groupe trastuzumab. Voir le Tableau 16 et la Figure 3.

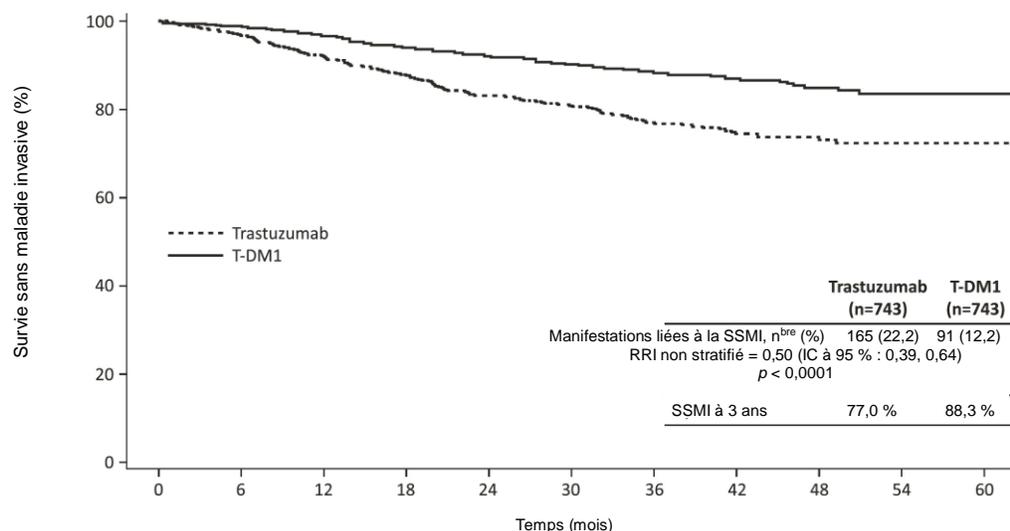
Tableau 16 Résumé des résultats d'efficacité provenant de l'étude BO27938 (KATHERINE)

	<u>Trastuzumab</u> N = 743	<u>Kadcyla</u> N = 743
<u>Critère principal</u>		
<u>Survie sans maladie invasive (SSMI)</u>		
Nombre (%) de sujets ayant une manifestation	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
RRI [IC à 95 %]	0,50 [0,39 à 0,64]	
Valeur p (test de Mantel-Haenszel, non stratifié)	< 0,0001	
Taux d'absence de manifestation à 3 ans ¹ , % [IC à 95 %]	77,0 [73,78 à 80,26]	88,3 [85,81 à 90,72]

Légende (Tableau 16) : RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance

1. Taux d'absence de manifestation à 3 ans provenant des estimations de Kaplan-Meier

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie invasive (SSMI) lors de l'étude BO27938 (KATHERINE)



Nombre à risque	Temps (mois)										
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4
T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4

Lors de l'étude BO27938 (KATHERINE), un bienfait thérapeutique constant avec Kadcylla a été observé au chapitre de la SSMI dans tous les sous-groupes prédéfinis évalués, ce qui étaye la solidité des résultats globaux. L'analyse primaire de la SSMI est également étayée par les critères d'évaluation secondaires. Les patients traités par le trastuzumab ont été plus nombreux à présenter une manifestation liée à la SSMI comparativement à ceux traités par Kadcylla (23 % vs 13 %; RRI = 0,53). Les patients traités par le trastuzumab ont été plus nombreux à présenter une manifestation liée à la SSMI, y compris les seconds cancers primitifs non mammaires, comparativement à ceux traités par Kadcylla (22,5 % vs 12,4 %; RRI = 0,51). Une récurrence à distance (en tant que première manifestation de maladie invasive) est survenue chez 16 % des patients traités par le trastuzumab comparativement à 10,5 % chez ceux traités par Kadcylla (RRI = 0,60).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Le trastuzumab emtansine était généralement bien toléré chez le rat (une espèce ne formant pas de liaison) et le macaque de Buffon (une espèce formant des liaisons pertinentes) lors des études sur la toxicité de doses uniques ou multiples. Les effets toxiques déterminés dans les deux espèces étaient généralement limités aux données correspondant à la pharmacologie du DM1, notamment l'hépatotoxicité, la toxicité hématologique ou médullaire (y compris la baisse de la numération plaquettaire), la déplétion lymphoïde dans la rate et le thymus, la neurotoxicité (chez le macaque seulement), la toxicité sur la reproduction (chez le rat seulement) et l'augmentation de l'index mitotique des cellules d'origines épithéliale et phagocytaire.

Études sur la toxicité de doses uniques

Chez le rat, une seule dose i.v. de trastuzumab emtansine a provoqué une mortalité et une morbidité à 60 mg/kg. Les animaux ont présenté une perte pondérale, des signes d'hépatotoxicité, une polynucléose périphérique et une baisse de la numération plaquettaire. Les mâles ont présenté des effets indésirables aux testicules et aux épидидymes, notamment la dégénérescence des tubules séminifères ainsi que l'hémorragie des testicules associée à une augmentation du poids testiculaire et des épидидymes, à une dose fortement toxique (60 mg/kg; environ 4 fois l'exposition clinique, selon la SSC), tandis que les femelles ont présenté une hémorragie et une nécrose du corps jaune dans les ovaires. Des doses de trastuzumab emtansine de 6 et 20 mg/kg étaient tolérées sans signe clinique néfaste; les organes cibles touchés étaient comparables à ceux qui étaient altérés à 60 mg/kg, mais moins intensément, sauf pour ce qui est des changements aux organes reproducteurs mâles et femelles. Chez le macaque de Buffon, une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg de trastuzumab emtansine i.v. a été bien tolérée, mais des signes d'hépatotoxicité et une baisse de la numération plaquettaire ont été observés à 30 mg/kg. La toxicité du DM1 a également été étudiée chez le rat. Une dose unique i.v. a été bien tolérée jusqu'à raison de 0,2 mg/kg. À part la dégénérescence axonale observée uniquement chez le macaque, les effets toxiques observés après l'administration de DM1 étaient comparables à ceux observés chez les rats et les macaques recevant du trastuzumab emtansine.

Les résultats des études sur la toxicité de doses uniques de trastuzumab emtansine et de DM1 sont résumés au Tableau 17.

Études sur la toxicité de doses multiples

Des macaques de Buffon ont reçu toutes les 3 semaines 4 ou 8 doses de trastuzumab emtansine par voie i.v. à raison de 3, 10 et 30 mg/kg ou de 1, 3 et 10 mg/kg, respectivement. Après une période de récupération de 3 ou 6 semaines, le trastuzumab emtansine était bien toléré à toutes les doses évaluées, sans signe de toxicité manifeste. Les principaux résultats toxicologiques attribués à l'administration de trastuzumab emtansine étaient comparables dans les deux études, notamment l'hépatotoxicité, la déplétion lymphoïde dans la rate et le thymus, les changements microscopiques aux glandes lacrymales et la dégénérescence axonale irréversible du nerf sciatique et de la moelle épinière. D'après le mode d'action du composant cytotoxique, le DM1, il existe un potentiel clinique de neurotoxicité. Les diminutions du poids des épидидymes, de la prostate, des testicules, des vésicules séminales et de l'utérus ont aussi été observées, mais la différence de maturité sexuelle entre les animaux étudiés brouille l'interprétation de ces résultats. Les résultats des études sur la toxicité de doses multiples de

trastuzumab emtansine sont résumés au Tableau 18.

Carcinogénicité

Aucune étude n'a permis d'évaluer le potentiel carcinogène de Kadcyła.

Génotoxicité

Lors d'un test du micronoyau sur la moelle osseuse de rat, le DM1 s'est révélé positif pour la formation de micronoyaux après une seule faible dose de DM1 dans l'intervalle mesurée chez les humains recevant du trastuzumab emtansine, ce qui confirme que Kadcyła a un pouvoir aneugène et/ou clastogène. Aucun signe d'activité mutagène n'a été observé dans un test de réversion bactérienne *in vitro* sur le DM1. Lors d'un test des micronoyaux *in vitro* sur le trastuzumab emtansine chez le macaque de Buffon, aucun signe d'atteinte chromosomique des cellules de moelle osseuse n'a été observé. Les résultats des études sur le pouvoir mutagène sont résumés au Tableau 19.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude portant particulièrement sur le développement embryonnaire ou fœtal n'a été menée pour le trastuzumab emtansine. Néanmoins, la toxicité du trastuzumab sur le développement a été déterminée dans un cadre clinique, même si le programme non clinique n'avait pas permis de le prévoir. Par ailleurs, la toxicité de la maytansine sur le développement a été relevée lors d'études non cliniques, ce qui laisse entendre que le DM1, le médicament maytansinoïde cytotoxique inhibant les microtubules qui compose le trastuzumab emtansine, aura le même pouvoir tératogène et potentiellement embryotoxique.

Aucune étude n'a été menée chez les animaux pour évaluer l'effet de Kadcyła sur la fertilité. Cependant, d'après les résultats des études sur la toxicité générale chez l'animal, des effets néfastes sur la fertilité sont à prévoir (voir Études sur la toxicité de doses uniques et Études sur la toxicité de doses multiples).

Toxicologie particulière

Les études menées particulièrement sur le trastuzumab emtansine et le DM1 comprennent : le test du canal hERG *in vitro* sur des cellules embryonnaires humaines de rein (HEK293), une étude pharmacologique sur l'innocuité cardiovasculaire chez le macaque de Buffon, une étude *in vitro* sur le potentiel hémolytique et la compatibilité sanguine, une étude sur la réactivité tissulaire croisée et une étude chez le macaque de Buffon établissant le lien entre les résultats. Des détails sur ces études sont fournis au Tableau 20.

Tableau 17 Études sur la toxicité de doses uniques

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce et souche	N ^{bre} /Sexe/Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg) ^a	Durée de l'administration
04-1214-1459	Toxicité d'une dose unique	Rat Sprague-Dawley	10 M, 10 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 6; <u>20</u> ; 60	SO
Remarques : Le trastuzumab emtansine n'était pas toléré par les rats ayant reçu une seule dose i.v. de 60 mg/kg, à en juger par les signes cliniques, la perte pondérale et le fort taux de morbidité et de mortalité.						
04-0976-1459	Toxicité d'une dose unique	Macaque de Buffon ^b	6 M, 6 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 3; 10; <u>30</u>	SO
Remarques : Le trastuzumab emtansine était bien toléré jusqu'à 30 mg/kg. Les effets néfastes sur le foie et la baisse de la numération plaquettaire observés à 30 mg/kg étaient réversibles après une période de récupération de 3 semaines. La dose la plus élevée sans effet gravement toxique était de 30 mg/kg.						
05-1191	Toxicité d'une dose unique	Rat Sprague-Dawley	10 M, 10 F	i.v.	DM1 : 0,05; 0,1; <u>0,2</u>	SO
Remarques : Les rats ont bien toléré le DM1 jusqu'à 0,2 mg/kg. Les effets sur le foie, les plaquettes et les organes lymphoïdes étaient comparables à ceux observés chez les rats et les macaques recevant du trastuzumab emtansine et étaient réversibles après une période de récupération de 3 semaines. La dose la plus élevée sans effet gravement toxique était de 0,2 mg/kg.						

i.v. = intraveineuse; N^{bre} = nombre; SO = sans objet

^a Sauf indication contraire

^b *Macaca fascicularis*

Pour chaque étude, la dose la plus élevée sans effet gravement toxique est soulignée.

Tableau 18 Études sur la toxicité de doses multiples

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce et souche	N ^{bre} /Sexe/Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg) ^a	Durée de l'administration
04-0977-1459	Toxicité de doses multiples	Macaque de Buffon ^b	7 M, 7 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 3, <u>10</u> , 30	Quatre doses (1 dose aux 3 semaines)
Remarques : Le trastuzumab emtansine était bien toléré jusqu'à 30 mg/kg, sans signe de toxicité manifeste. Les changements notables associés au trastuzumab emtansine à 10 et à 30 mg/kg consistaient surtout en des hausses des enzymes hépatiques ainsi qu'en des diminutions de l'hématocrite et de la numération plaquettaire.						
07-0653	Toxicité de doses multiples	Macaque de Buffon ^b	6 M, 6 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 1, 3, <u>10</u>	Huit doses (1 dose aux 3 semaines)
Remarques : Le trastuzumab emtansine était bien toléré jusqu'à 10 mg/kg. Les changements notables associés au trastuzumab emtansine à 10 mg/kg consistaient surtout en des hausses des enzymes hépatiques et en des diminutions de l'hématocrite et de la numération plaquettaire. Généralement, les données relevées entre le premier et le dernier cycle de médication étaient comparables pendant cette étude, ce qui indique que l'administration de trastuzumab emtansine ne produit pas d'effets toxiques cumulatifs.						

i.v. = intraveineuse; N^{bre} = nombre

^a Sauf indication contraire

^b *Macaca fascicularis*

Pour chaque étude, la dose la plus élevée sans effet gravement toxique est soulignée.

Tableau 19 Études sur le pouvoir mutagène

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce et souche	N ^{bre} /Sexe/Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg) ^a	Durée de l'administration
09-2654	<i>In vitro</i>	<i>Salmonella</i> <i>Escherichia coli</i>	SO ^b	<i>In vitro</i>	DM1 : 1,60; 5,00; 16,0; 50,0; 160; 500; 1600 et 5000 µg/boîte de Pétri	SO
Remarques : Le DM1 a obtenu des résultats négatifs au test de réversion sur <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> et microsomes de mammifères dans les conditions de l'étude.						
09-2726	<i>In vivo</i>	Rat Sprague-Dawley	5 M, 5 F	<i>In vivo</i>	DM1 : 0,01; 0,05; 0,1 et 0,2	Dose unique
Remarques : Le DM1 a induit une hausse dépendant de la dose dans la fréquence des micronoyaux à 0,05, à 0,1 et à 0,2 mg/kg, ce qui révèle un effet aneugène et/ou clastogène.						
07-0653	<i>In vivo</i>	Macaque de Buffon ^b	6 M, 6 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 1, 3, 10	21 semaines
Remarques : Aucun signe d'induction de micronoyaux n'a été relevé dans la moelle osseuse prélevée 7 jours après la dernière dose.						

i.v. = intraveineux; N^{bre} = nombre; SO = sans objet

^a Sauf indication contraire

^b *Macaca fascicularis*

Tableau 20 Études spécifiques sur la toxicité

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce et souche	N ^{bre} /Sexe/Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg) ^a	Durée de l'administration
09-0234	Test du canal hERG	Cellule embryonnaire de rein humain (HEK293)	SO	<i>In vitro</i>	DM1 : 2,6; 8,8 et 29,5 µM	SO
Remarques : Le DM1 a inhibé le courant du canal potassique hERG de (moyenne ± erreur type de la moyenne; n = 3) 0,3 ± 0,6 % à 2,6 µM, de 1,0 ± 0,5 % à 8,8 µM et de 2,5 ± 0,4 % à 29,5 µM par comparaison avec une inhibition de 0,6 ± 0,3 % dans les cellules témoin. La CI ₂₀ et la CI ₅₀ étaient estimées comme supérieures à 29,5 µM.						
04-1031-1605	Pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire	Macaque de Buffon ^b	4 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 3, 10, 30	Dose unique
Remarques : Le trastuzumab emtansine n'a pas modifié les paramètres d'ECG, notamment l'intervalle QT/QTc. À 30 mg/kg de trastuzumab emtansine, des hausses modestes des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne ont été observées. Les changements étaient le plus régulièrement observés 5 jours après la dose, mais leur présentation et leur durée variait d'un macaque à l'autre.						
04-1257-1459	Potentiel hémolytique et compatibilité sanguine	Sang, sérum et plasma humains et de macaque de Buffon	SO	<i>In vitro</i>	Trastuzumab emtansine : 0; 1,25; 2,5 ou 5 mg/ml	SO
Remarques : Potentiel hémolytique : aucune hémolyse associée au trastuzumab emtansine dans le sérum et le plasma humains ou simiens. Compatibilité sanguine et plasmatique : le trastuzumab emtansine est compatible avec le plasma et le sang humains ou simiens.						
04-1215-1605	Réactivité tissulaire croisée	Tissu humain et de macaque de Buffon	SO	<i>In vitro</i>	Trastuzumab emtansine : 1,0 ou 10,0 µg/ml	SO
Remarques : Une liaison spécifique au trastuzumab emtansine a été observée à 1,0 et à 10,0 µg/ml dans les tissus de l'humain et du macaque de Buffon, qui consistaient principalement en une coloration des cellules épithéliales, gliales, mononucléaires et des fuseaux de ces tissus. La liaison dans les tissus simiens était semblable à celle des tissus humains, mais moins répandue.						
05-0848	Étude établissant un lien entre les résultats	Macaque de Buffon ^b	3 M, 3 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 3, 5 à 7 % de MN 10, 5 à 7 % de MN 30, 5 à 7 % de MN	Dose unique
Remarques : Le trastuzumab emtansine était bien toléré jusqu'à 30 mg/kg. La perte pondérale (chez les femelles), les effets hépatiques néfastes et la baisse de la numération plaquettaire observés à 30 mg/kg étaient réversibles après une période de récupération de 3 semaines. Une dégénérescence axonale minime du nerf sciatique a été observée à 30 mg/kg.						

i.v. = intraveineux; N^{bre} = nombre; SO = sans objet; CI = concentration inhibitrice; MN = maytansinoïde non conjugué

^a Sauf indication contraire

^b *Macaca fascicularis*

Pour chaque étude, la dose la plus élevée sans effet gravement toxique est soulignée.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrKADCYLA®
trastuzumab emtansine**

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

Mises en garde et précautions importantes

- **Erreurs de médication** : il existe un risque de surdosage de Kadcylla à cause des erreurs de médication. Vérifiez auprès du professionnel de la santé que la dose autorisée de Kadcylla (trastuzumab emtansine) est administrée et NON celle de trastuzumab.
- **Problèmes de foie** : Kadcylla peut causer une inflammation et des lésions aux cellules du foie. Des lésions graves au foie peuvent entraîner une insuffisance hépatique et la mort. Pour surveiller l'apparition de problèmes de foie, on vérifiera régulièrement votre sang pour détecter toute hausse de vos taux d'enzymes hépatiques.
- **Problèmes de cœur** : Kadcylla peut affaiblir le muscle cardiaque, ce qui entraîne de la difficulté à pomper le sang dans tout le corps et cause un essoufflement au repos, des douleurs à la poitrine, une enflure des chevilles ou des bras et une sensation de battements de cœur rapides ou irréguliers. On vérifiera le fonctionnement de votre cœur avant le traitement, puis régulièrement pendant le traitement.
- **Problèmes de saignement** : les plaquettes présentes dans le sang aident celui-ci à coaguler. Kadcylla peut diminuer le nombre de plaquettes dans votre sang et causer un saignement pouvant menacer la vie. Dans certains cas, le saignement a été mortel. Le risque de saignements est accru lorsque Kadcylla est pris avec d'autres médicaments qui servent à éclaircir le sang ou à prévenir la formation de caillots. Votre médecin doit exercer une surveillance additionnelle si vous prenez l'un de ces médicaments.
- **Problèmes pulmonaires** : Kadcylla peut causer des problèmes pulmonaires, y compris une inflammation (enflure) des tissus dans les poumons, ce qui entraîne une insuffisance respiratoire et la mort.
- **Toxicité embryonnaire et fœtale (effet nuisible sur l'enfant à naître)** : Kadcylla peut causer des lésions au fœtus (enfant à naître) ou même sa mort, s'il est donné à une femme enceinte. Les femmes qui peuvent concevoir doivent utiliser deux méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par Kadcylla et pendant au moins 7 mois après le traitement par Kadcylla.

Pourquoi Kadcylla est-il utilisé?

Kadcylla sert à traiter les personnes atteintes de cancer du sein dans les cas suivants :

- les cellules cancéreuses produisent une grande quantité de protéines HER2 – votre professionnel de la santé testera votre cancer pour le vérifier;
- vous avez déjà reçu le médicament trastuzumab séparément ou en association avec un agent de chimiothérapie de la classe appelée taxane (p. ex. le paclitaxel ou le docétaxel);
- le cancer s'est répandu à l'entour du sein ou à d'autres parties du corps (métastases);
- le cancer ne s'est pas répandu à d'autres parties du corps et le traitement sera administré à la suite d'une intervention chirurgicale (un traitement administré après une intervention chirurgicale est appelé traitement adjuvant).

Comment Kadcylla agit-il?

Kadcylla est composé de deux types de médicaments liés ensemble. Une partie appartient au groupe appelé « anticorps monoclonaux » (trastuzumab) et l'autre, au groupe appelé « antimémitotiques » (DM1).

Kadcylla repère les cellules cancéreuses en se liant aux protéines HER2. Quand Kadcylla se fixe aux cellules cancéreuses HER2, il peut ralentir ou arrêter la croissance du cancer, ou encore, détruire les cellules cancéreuses. Après que Kadcylla se fixe aux protéines HER2, il pénètre dans les cellules cancéreuses pour y libérer le médicament antimémitotique DM1. Le DM1 peut aussi détruire les cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients de Kadcylla?

Ingrédients médicinaux : trastuzumab et DM1

Ingrédients non médicinaux : acide succinique, hydroxyde de sodium, polysorbate 20 et saccharose

Kadcylla est offert sous les formes posologiques qui suivent :

fiolle à usage unique contenant 100 mg ou 160 mg de trastuzumab emtansine

Ne prenez pas Kadcylla si :

vous êtes allergique à ce médicament ou à un de ses ingrédients (voir Quels sont les ingrédients de Kadcylla?) ou à un composant du contenant. Dans le doute, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de recevoir Kadcylla.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Kadcylla, 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 eu une réaction grave (allergique) à une perfusion de trastuzumab;
- vous recevez des anticoagulants pour éclaircir le sang;
- vous avez des antécédents de problèmes de foie. Avant le traitement et à intervalles réguliers pendant celui-ci, votre médecin fera des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez une grossesse.

Autres mises en garde à connaître

Kadcylla peut aggraver certains problèmes médicaux ou avoir des effets secondaires. Voir ci-

dessous Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Kadcylla?

Patients de moins de 18 ans : Kadcylla ne doit pas être administré à ces patients, car il n'existe aucune donnée sur son efficacité et son innocuité chez ces patients plus jeunes.

Grossesse, allaitement et fertilité : Kadcylla n'est pas recommandé en cas de grossesse. Il n'existe aucune donnée sur la sécurité des femmes enceintes qui reçoivent Kadcylla. D'après des études chez l'animal, Kadcylla peut affecter la fertilité.

- Avant de recevoir Kadcylla, dites à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez une grossesse.
- Utilisez un moyen de contraception efficace afin d'éviter la grossesse pendant le traitement par Kadcylla. Continuez aussi cette contraception pendant 7 mois après votre dernière dose. Les partenaires féminines des patients doivent aussi utiliser un moyen de contraception efficace. Discutez du moyen de contraception qui vous convient le mieux avec votre fournisseur de soins de santé.
- Si vous concevez pendant le traitement par Kadcylla, indiquez-le sur-le-champ à votre professionnel de la santé.

N'allaitez pas pendant le traitement par Kadcylla ni pendant 7 mois après l'arrêt du traitement. On ignore si les ingrédients de Kadcylla passent dans le lait maternel. Discutez-en avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Kadcylla peut affecter la capacité de conduire ou d'utiliser des machines puisqu'il peut causer des symptômes comme de la fatigue, des maux de tête, des étourdissements et une vision trouble. Si vous éprouvez une réaction liée à la perfusion (p. ex. bouffées de chaleur, crises de frissons, fièvre, difficulté à respirer, faible tension artérielle, battements de cœur rapides, enflure soudaine du visage et de la langue ou difficulté à avaler), abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé 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 Kadcylla :

Indiquez à votre professionnel de la santé les autres médicaments que vous prenez, que vous avez pris récemment ou que vous envisagez de prendre.

Il s'agit des médicaments obtenus avec ou sans ordonnance ou des remèdes à base de plante. En particulier, indiquez à votre professionnel de la santé si vous prenez des médicaments pour éclaircir le sang.

Comment prendre Kadcylla

Vous recevrez Kadcylla dans un hôpital ou une clinique, et il sera administré par un professionnel de la santé.

Dose habituelle

- On l'administre goutte à goutte dans une veine (par perfusion intraveineuse) une fois toutes les 3 semaines à une dose initiale de 3,6 mg de Kadcylla par kilogramme de votre poids corporel.
- La première perfusion durera 90 minutes. Un professionnel de la santé vous observera durant la perfusion et durant au moins 90 minutes après cette dose initiale, afin de détecter des effets secondaires.
- Si la première perfusion est bien tolérée, la perfusion lors de votre prochaine visite pourra durer 30 minutes. Un professionnel de la santé vous observera durant la perfusion et au moins 30 minutes après la dose, afin de détecter des effets secondaires.
- Le nombre total de perfusions que vous recevrez dépendra de votre réponse au traitement et de l'indication traitée.
- Si vous avez des effets secondaires, votre médecin pourrait décider de poursuivre le traitement à une dose inférieure, de remettre à plus tard la prochaine dose ou d'arrêter le traitement.

Surdosage

Si vous croyez avoir reçu trop de Kadcylla, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Il existe un risque de surdosage de Kadcylla à cause des erreurs de médication. Vérifiez auprès du professionnel de la santé que la dose autorisée de Kadcylla (trastuzumab emtansine) est administrée et NON celle de trastuzumab.

Dose oubliée

Si vous oubliez ou manquez votre rendez-vous pour Kadcylla, discutez-en dès que possible avec votre professionnel de la santé afin de prendre un autre rendez-vous.

N'arrêtez pas votre médication sans en avoir parlé auparavant avec votre professionnel de la santé. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Kadcylla?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut causer des effets indésirables. Si vous remarquez un des effets secondaires énumérés ci-dessous, dites-le à votre professionnel de la santé.

Très fréquents (touchent plus de 1 personne sur 10) :

- Jaunisse
- Saignement inattendu
- Fatigue
- Maux de cœur (nausées, vomissements)
- Maux de tête
- Douleur aux muscles ou aux articulations
- Douleur abdominale
- Constipation
- Lésions aux nerfs
- Diarrhée
- Sécheresse de la bouche

- Enflure de la bouche
- Frissons ou symptômes ressemblant à ceux de la grippe
- Difficulté à dormir
- Diminution du taux de potassium (détectée dans un test sanguin)
- Diminution des globules rouges (détectée dans un test sanguin)

Fréquents (touchent jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Problèmes cardiaques
- Réactions allergiques durant ou après les perfusions
- Diminution des globules blancs (détectée par un test sanguin)
- Enflure de la bouche ou des paupières
- Yeux secs, yeux larmoyants ou vue brouillée
- Hausse de la tension artérielle
- Étourdissements
- Perte de la sensation du goût
- Démangeaisons
- Difficultés à respirer, y compris l'essoufflement
- Perte de mémoire

Peu fréquents (touchent jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Kadcylla peut causer une affection connue sous le nom d'hyperplasie nodulaire régénérative du foie. Avec le temps, celle-ci entraînerait des symptômes comme une sensation de ballonnement ou de gonflement de l'abdomen à cause d'une rétention d'eau ou le saignement de vaisseaux sanguins anormaux dans l'œsophage ou le rectum.

En prenant Kadcylla, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous présentez des effets secondaires après la fin de votre traitement par Kadcylla, indiquez-le à votre médecin en l'avisant que vous avez reçu Kadcylla.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Saignement inattendu du nez, des gencives	✓		
Jaunissement de la peau et du blanc des yeux		✓	
FRÉQUENT Essoufflement au repos, douleur à la poitrine, chevilles ou bras enflés, sensation de pouls rapide ou irrégulier		✓	
Sensibilité ou rougeur de la peau, douleur ou enflure au		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
point d'injection. Dans de rares cas, une sensation de brûlure, une formation de cloques et une lésion ulcération peuvent survenir.			
Bouffées de chaleur, crises de frissons, fièvre, difficulté à respirer, basse tension artérielle, battements de cœur rapides, enflure soudaine du visage et de la langue, difficulté à avaler		✓	
Picotements, douleur, engourdissement, démangeaisons, fourmillement, sensations de piqûres aux mains et aux pieds	✓		
Essoufflement, toux avec fièvre		✓	
PEU COURANT Sang dans les selles, enflure de l'abdomen	✓		
En cas de grossesse		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en visitant le site Web des déclarations des réactions indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Kadcyła sera conservé par les professionnels de la santé de l'hôpital ou de la clinique.
- Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration écrite sur la boîte après EXP. La date d'expiration est le dernier jour du mois en question.
- Conservez les fioles au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Une fois préparée, la solution pour perfusion Kadcyła demeure stable pendant un maximum de 24 heures entre 2 et 8 °C, mais devra être éliminée après. N'utilisez pas Kadcyła si vous remarquez des particules ou si la couleur n'est plus la même (voir Kadcyła est offert sous les formes posologiques qui suivent :).

- Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ni les déchets domestiques. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments inutilisés. Ces mesures aident à protéger l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de Kadcyła, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié 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.rochecanada.com/fr, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 13 octobre 2022

© 2013–2022, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Kadcyła® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8