

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrTRAZIMERA^{MD}

Trastuzumab

Poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse, 440 mg/fiole et 150 mg/fiole

Norme reconnue

Antinéoplasique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
15 août 2019

Date de révision :
18 juin 2021

Numéros de contrôle de la présentation : 249937

M.D. de Pfizer Inc.
Pfizer Canada SRI, licencié

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 Posologie et administration, 4.3 Reconstitution	2020-12
7 Mises en garde et précautions	2020-12
7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2020-12
8 Effets indésirables, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	2020-12
Renseignements destinés aux patients – Cancer du sein	2020-12
Renseignements destinés aux patients – Cancer de l'estomac	2020-12
1 Indications	2021-04

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....2

TABLE DES MATIÈRES.....2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....4

1 INDICATIONS4

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 5

2 CONTRE-INDICATIONS.....5

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 7

4.3 Reconstitution..... 9

4.4 Administration 11

4.5 Dose omise..... 12

5 SURDOSAGE12

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT12

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS14

7.1 Populations particulières 29

7.1.1 Femmes enceintes 29

7.1.2 Femmes qui allaitent..... 30

7.1.3 Enfants 30

7.1.4 Personnes âgées 30

8 EFFETS INDÉSIRABLES.....31

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 31

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques..... 71

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 76

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	78
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	78
9.4	Interactions médicament-médicament	78
9.5	Interactions médicament-aliment	78
9.6	Interactions médicament-plante médicinales.....	78
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	78
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	78
10.1	Mode d'action	78
10.3	Pharmacocinétique	79
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	81
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	82
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	83
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	83
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	84
14.1	Études sur l'efficacité et l'innocuité.....	84
14.2	Résultats des études	90
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	91
14.3.1	Pharmacocinétique	91
14.4	Immunogénicité	91
14.5	Études cliniques – Médicament biologique de référence	92
15	MICROBIOLOGIE	115
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	115
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	127
16.1.1	Pharmacodynamie comparative non clinique	127
16.1.2	Toxicologie comparative	127
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	127
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	128

Trazimera (trastuzumab) est un médicament biologique biosimilaire (ou produit biosimilaire) à Herceptin®.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Trazimera (trastuzumab) est indiqué pour :

Cancer du sein au stade précoce

- le traitement du cancer du sein au stade précoce, en présence d'une surexpression de HER2 et d'un indice ECOG de 0 à 1,
 - à la suite d'une chirurgie ou d'une chimiothérapie;
 - à la suite d'une chimiothérapie adjuvante composée de doxorubicine et de cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel;
 - en association avec une chimiothérapie adjuvante composée de docétaxel et de carboplatine.

Pour plus de renseignements sur les critères d'inclusion aux études cliniques sur le trastuzumab dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, d'après le système de classification TNM (tumeur, atteinte ganglionnaire, métastases), veuillez consulter la section **14.5 ÉTUDES CLINIQUES, Médicament biologique de référence**.

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

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

Cancer du sein métastatique (CSM)

- le traitement du cancer du sein métastatique (CSM), en présence d'un degré élevé de surexpression de HER2.

On ignore les avantages du traitement par le trastuzumab chez les patientes dont le degré de surexpression de HER2 est nul (degré de surexpression de HER2 de 0, tel que défini par un test d'immunohistochimie [IHC] validé) ou faible (degré de surexpression de 1+ tel que défini par un test d'IHC validé, et le sous-groupe de patientes ayant un degré de surexpression de HER2 de 2+ tel que défini par un test d'IHC validé, qui correspond à un score de 1+ dans la méthode expérimentale utilisée dans les essais cliniques; voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Sélection des patients / Tests diagnostiques**).

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

Cancer gastrique métastatique

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

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

Les indications ont été accordées en fonction de la similarité entre Trazimera et le médicament biologique de référence Herceptin.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du trastuzumab n'ont pas été établies chez les enfants; Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Les données cliniques signalées ne sont pas adéquates pour déterminer si les patients plus âgés répondent au traitement par le trastuzumab différemment des patients plus jeunes (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées*).

2 CONTRE-INDICATIONS

Trazimera est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à l'un des ingrédients de la formulation du médicament, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Il existe un risque d'erreur de médication due à la confusion de Trazimera (trastuzumab) et de Kadcylla® (trastuzumab emtansine). Afin de réduire ce risque au minimum, vérifier l'étiquette des fioles afin de s'assurer que le médicament en préparation qui doit être administré est bien Trazimera (trastuzumab) et non Kadcylla (trastuzumab emtansine). L'ordonnance de Trazimera doit indiquer à la fois le nom commercial et la dénomination commune (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques*).

Cardiotoxicité

L'administration de Trazimera peut entraîner une dysfonction ventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive. Dans le cas du traitement adjuvant, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée avec le traitement par le trastuzumab et une chimiothérapie qu'avec la chimiothérapie seule. On a observé une augmentation de l'incidence de manifestations cardiaques symptomatiques et asymptomatiques lorsque le trastuzumab était administré avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, comparativement à l'administration avec un schéma sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. L'incidence était plus nette lorsque le trastuzumab était administré de façon concomitante plutôt que séquentielle avec un taxane. Dans les cas d'atteinte métastatique, l'incidence et la gravité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patientes qui avaient reçu le trastuzumab en concomitance avec des anthracyclines et du cyclophosphamide (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

La fonction du ventricule gauche de tous les patients doit être évaluée avant et pendant le traitement par Trazimera (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Réactions liées à la perfusion – Toxicité pulmonaire

L'administration de Trazimera peut produire de graves réactions à la perfusion et une toxicité pulmonaire. Des cas de réactions mortelles à la perfusion ont été signalés. Dans la plupart des cas, les symptômes sont apparus pendant l'administration de trastuzumab ou dans les 24 heures ayant suivi la fin de la perfusion. Il y a lieu d'arrêter la perfusion de Trazimera chez les patients qui présentent une dyspnée ou une hypotension significative sur le plan clinique. Il faut surveiller ces patients jusqu'à la disparition complète des signes et des symptômes. Il faut arrêter d'administrer Trazimera en cas de réactions à la perfusion se manifestant par une anaphylaxie, un œdème de Quincke, une pneumonite interstitielle ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Toxicité embryo-fœtale

L'exposition au trastuzumab pendant la grossesse peut causer une altération de la croissance des reins et/ou de la fonction rénale du fœtus entraînant un oligoamnios et une séquence oligoamnios se manifestant par une hypoplasie pulmonaire, des anomalies squelettiques, un retard de croissance intra-utérine et une mort néonatale (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il existe un risque d'erreur de médication due à la confusion de Trazimera (trastuzumab) et de Kadcylla (trastuzumab emtansine). Afin de réduire ce risque au minimum, vérifier l'étiquette des fioles afin de s'assurer que le médicament en préparation qui doit être administré est bien Trazimera (trastuzumab) et non Kadcylla (trastuzumab emtansine). En outre, s'assurer que la dose recommandée de Trazimera (trastuzumab) est administrée (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**).

- L'ordonnance de Trazimera doit indiquer à la fois le nom commercial et la dénomination commune. Ne pas substituer Trazimera à Kadcylla (trastuzumab emtansine) ni l'inverse.

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Cancer du sein au stade précoce

Administration toutes les trois semaines : La dose d'attaque recommandée de Trazimera (trastuzumab) est de 8 mg/kg, administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg administrée trois semaines plus tard, suivie de doses de 6 mg/kg administrées à trois semaines d'intervalle par perfusion durant 90 minutes environ. Si la dose précédente a été bien tolérée, la dose suivante peut être administrée par perfusion durant 30 minutes. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus (voir 4.4 Administration).**

Administration hebdomadaire : Pour le schéma hebdomadaire, la dose d'attaque recommandée de Trazimera est de 4 mg/kg, suivie de 2 mg/kg toutes les semaines. Voir la section **14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence** pour la posologie en association avec une chimiothérapie.

Cancer du sein métastatique (CSM)

Administration hebdomadaire : La dose d'attaque recommandée de Trazimera est de 4 mg/kg, administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée est de 2 mg/kg, qui peut être administrée par perfusion de 30 minutes si la dose d'attaque initiale a été bien tolérée. Trazimera peut être administré en externe. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux (voir 4.4 Administration).**

Cancer gastrique métastatique (CGM)

Administration toutes les trois semaines : La dose d'attaque recommandée de Trazimera est de 8 mg/kg, administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg administrée trois semaines plus tard, suivie de doses de 6 mg/kg administrées à trois semaines d'intervalle, par perfusion durant 90 minutes environ. Si la dose précédente a été bien tolérée, la dose suivante peut être administrée par perfusion durant 30 minutes. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus (voir 4.4 Administration).**

Durée du traitement

Dans les essais cliniques sur le CSM ou le cancer gastrique métastatique, les patients ont été traités par le trastuzumab jusqu'à la progression de la maladie. Les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce doivent être traitées pendant un an ou jusqu'à la survenue d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité cardiaque inacceptable, selon la première occurrence (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**). Il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement au-delà d'un an chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (**voir 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, Cancer du sein au stade précoce, Essai HERA**).

Réduction de la dose

Aucune diminution n'a été apportée à la dose de trastuzumab au cours des essais cliniques. On peut poursuivre le traitement par Trazimera durant les périodes de myélosuppression réversible provoquée par la chimiothérapie, mais on doit rechercher attentivement les complications de la

neutropénie pendant ces périodes. Observer les directives concernant la réduction ou la suspension de la dose de chimiothérapie.

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

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

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

Suspension d'une dose

Surveillance de la fonction cardiaque (*voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité*)

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

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

Lien entre la FEVG et la LIN	Diminution asymptomatique de la FEVG par rapport au début de l'étude		
	≤ 10 points de pourcentage	10 à 15 points de pourcentage	≥ 15 points de pourcentage
≥ 6 points de pourcentage sous la LIN	Continuer l'administration du trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 semaines ^d	Arrêter le trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 semaines ^{c,d}	Arrêter le trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 semaines ^{c,d}

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

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

^c Après deux doses suspendues, envisager l'arrêt définitif du traitement par le trastuzumab.

^d Amorcer un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et aiguiller vers un cardiologue. LIN = limite inférieure de la normale; MUGA = *multiple-gated acquisition scan*

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

Pour connaître la fréquence de la surveillance cardiaque, voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil Cardiovasculaire, Cardiotoxicité.**

L'innocuité et l'efficacité du trastuzumab n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

4.3 Reconstitution

Préparation en vue de l'administration

Observer les conditions d'asepsie.

Fiole de 440 mg

Reconstituer chaque fiole de 440 mg de Trazimera avec 20 mL d'eau bactériostatique pour injection (fiole fournie) contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % à titre d'agent de conservation, pour obtenir une solution multidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab. Conserver la solution Trazimera reconstituée entre 2 et 8 °C. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection après 28 jours.

Chez les patients hypersensibles à l'alcool benzylique, reconstituer Trazimera avec 20 mL d'eau stérile pour injection (non fournie) sans agent de conservation afin d'obtenir une solution pour usage unique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Sur le plan microbiologique, la solution doit être utilisée le plus rapidement possible et pas plus de 48 heures après la reconstitution avec de l'eau stérile pour injection. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée.

Fiole de 150 mg

Reconstituer chaque fiole de 150 mg de Trazimera avec 7,2 mL d'eau stérile pour injection (non fournie) afin d'obtenir une solution pour usage unique contenant 21 mg/mL de trastuzumab. Sur le plan microbiologique, la solution doit être utilisée le plus rapidement possible et pas plus de 48 heures après la reconstitution. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée.

Ne pas mélanger ni diluer Trazimera avec d'autres médicaments. Éviter d'administrer ou de mélanger les perfusions de Trazimera avec une solution de dextrose ou de glucose. Ne pas reconstituer à l'aide d'autres diluants.

Manipuler Trazimera avec soin lors de la reconstitution. S'il se forme trop de mousse lors de la reconstitution ou que la solution reconstituée est secouée, il peut être difficile d'extraire la quantité voulue de Trazimera de la fiole.

Tableau 3 – Reconstitution

Contenu de la fiole	Volume de diluant à être ajouté à la fiole	Concentration nominale par mL
poudre lyophilisée renfermant 440 mg de trastuzumab	20 mL d'eau bactériostatique pour injection (fournie) ou 20 mL d'eau stérile pour injection (non fournie)	21 mg/mL
poudre lyophilisée renfermant 150 mg de trastuzumab	7,2 mL d'eau stérile pour injection (non fournie)	21 mg/mL

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement le diluant dans la fiole contenant Trazimera lyophilisé.
2. Remuer délicatement la fiole d'un mouvement circulaire pour faciliter la reconstitution. **Ne pas agiter.**

Il n'est pas rare qu'une mousse légère se forme au moment de la reconstitution. Laisser reposer la fiole pendant environ 5 minutes. Trazimera reconstitué produit une solution incolore ou d'un jaune-brun pâle, translucide ou légèrement opalescente, qui ne doit présenter pratiquement aucune particule visible.

Déterminer le volume de solution nécessaire :

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

$$\text{Volume (mL)} = [\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg comme dose d'attaque OU 2 mg/kg comme dose d'entretien)}]$$

21 mg/mL (concentration de la solution reconstituée)

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

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

Prélever le volume approprié de solution de la fiole et le verser dans un sac à perfusion contenant 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 %. Ne pas utiliser une **solution de dextrose ou de glucose**. Pour bien mélanger la solution et éviter que de la mousse ne se forme, inverser doucement le sac. Trazimera reconstitué produit une solution incolore ou d'un jaune-brun pâle, translucide ou légèrement opalescente. Avant l'administration, il faut examiner les produits médicamenteux pour usage parentéral afin d'y déceler toute particule ou tout changement de couleur. Aucune incompatibilité n'a été observée entre Trazimera et les flacons de verre ou les sacs pour perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène, en polypropylène ou en copolymère d'acétate de vinyle-éthylène.

4.4 Administration

Administration hebdomadaire : Trazimera peut être administré en externe à raison de 4 mg/kg par perfusion intraveineuse (dose d'attaque) pendant 90 minutes. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux.** Il y a lieu de vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion. Des réactions indésirables graves aux perfusions de trastuzumab – notamment dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, diminution de la saturation en oxygène et détresse respiratoire – ont été signalées dans de rares occasions (*voir aussi 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). L'interruption de la perfusion pourrait aider à maîtriser ces symptômes. On peut recommencer la perfusion après l'atténuation des symptômes.

Si la première perfusion est bien tolérée, on peut ensuite administrer des doses de 2 mg/kg de Trazimera par semaine durant 30 minutes (*voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique*). Vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

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

Si la première perfusion est bien tolérée, on peut ensuite administrer des doses d'entretien de 6 mg/kg de Trazimera durant 30 minutes, à intervalles de trois semaines (*voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique*). Vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

4.5 Dose omise

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

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

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

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

5 SURDOSAGE

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

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée à reconstituer 440 mg/fiole 150 mg/fiole	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 20 et saccharose

Composition :

Trazimera (trastuzumab) est une poudre lyophilisée stérile de couleur blanche, sans agent de conservation, pour administration intraveineuse (i.v.).

Chaque fiole de Trazimera à 440 mg contient 440 mg de trastuzumab ainsi que les ingrédients suivants : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 20 et saccharose.

Chaque fiole de Trazimera à 150 mg contient 150 mg de trastuzumab ainsi que les ingrédients suivants : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 20 et saccharose.

Le bouchon de la fiole de Trazimera n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

Présentation :

Fiole de 440 mg

Trazimera est offert sous forme de poudre ou de pain de poudre lyophilisée stérile contenant 440 mg de trastuzumab par fiole.

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

Chaque boîte contient une fiole de 440 mg de Trazimera et une fiole de 20 mL d'eau bactériostatique pour injection renfermant de l'alcool benzylique à 1,1 %.

Fiole de 150 mg

Trazimera est offert sous forme de poudre ou de pain de poudre lyophilisée stérile contenant 150 mg de trastuzumab par fiole.

Chaque boîte contient une fiole de 150 mg de Trazimera.

Description

Trazimera (trastuzumab) est un médicament biologique biosimilaire (ou produit biosimilaire) à Herceptin. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) kappa, composé de deux chaînes lourdes (H pour *heavy*) identiques et de deux chaînes légères (L) identiques, liées par liaison covalente par quatre ponts disulfures inter-chaînes.

Cet anticorps monoclonal humanisé anti-HER2 est produit par un processus de culture de cellules ovariennes de hamster chinois.

Trazimera (trastuzumab) vise sélectivement le domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), pour lequel il a une forte affinité.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

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

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

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

Cancer du sein au stade précoce

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

Alcool benzylique

La présence d'alcool benzylique comme agent de conservation dans l'eau bactériostatique pour injection a été associée à des effets toxiques chez les nouveau-nés et les enfants jusqu'à l'âge de trois ans. Si on sait qu'un patient est hypersensible à l'alcool benzylique (l'agent de conservation contenu dans l'eau bactériostatique pour injection), on reconstituera Trazimera avec de l'eau stérile pour injection. Sur le plan microbiologique, la solution doit être utilisée le plus rapidement possible et pas plus de 48 heures après la reconstitution avec de l'eau stérile pour injection. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée (**voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Appareil cardiovasculaire

Cardiotoxicité : L'administration de Trazimera peut donner lieu à une dysfonction ventriculaire et à une insuffisance cardiaque congestive. Dans un contexte de traitement adjuvant, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patientes traitées par le trastuzumab et une chimiothérapie que chez celles qui ont reçu uniquement la chimiothérapie. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, on a observé une augmentation de l'incidence de manifestations cardiaques symptomatiques et asymptomatiques lorsque le trastuzumab était administré avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, comparativement à l'administration avec un schéma sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. L'incidence était plus nette lorsque le trastuzumab était administré de façon concomitante plutôt que séquentielle avec un taxane. En cas d'atteinte métastatique, l'incidence et la gravité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées.

chez les patientes qui ont reçu le trastuzumab en concomitance avec des anthracyclines et le cyclophosphamide. Les données de pharmacovigilance montrent aussi que l'incidence de manifestations indésirables cardiaques était supérieure chez les patientes ayant déjà été exposées à des anthracyclines.

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

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

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

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

patient demeure asymptomatique, le médecin devrait envisager d'arrêter le traitement si aucun avantage clinique du traitement par Trazimera n'est apparent.

Si une insuffisance cardiaque symptomatique apparaît durant le traitement par Trazimera, elle doit être traitée au moyen des traitements classiques appropriés. L'interruption du traitement par Trazimera est fortement à envisager chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive cliniquement significative. Dans les essais cliniques sur le CSM, environ les deux tiers des patientes qui présentaient une dysfonction cardiaque ont été traitées pour des symptômes cardiaques. La plupart ont répondu au traitement approprié (qui peut comprendre un ou plusieurs des agents suivants : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, β -bloquants, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ou glucosides cardiotoniques), qui comportait souvent l'arrêt du traitement par le trastuzumab. On n'a pas évalué de manière prospective si la poursuite ou la reprise du traitement par le trastuzumab était sans danger pour les patientes qui avaient déjà éprouvé des effets cardiotoxiques.

Cancer du sein au stade précoce

Trazimera et les anthracyclines ne doivent pas être administrés en concomitance dans le cadre du traitement adjuvant.

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

Dans le cas du cancer du sein au stade précoce, on ne dispose pas de données sur le rapport bienfaits:risques des patientes dont les critères sont énumérés ci-dessous, qui étaient exclues des essais HERA, JA (NSABP B-31 et NCCTG N9831) et BCIRG006. De ce fait, le traitement ne peut pas être recommandé chez les patientes qui présentent les affections suivantes :

- antécédents d'infarctus du myocarde (IM);
- angine de poitrine nécessitant un traitement médicamenteux;
- antécédents d'ICC (classe II à IV de la NYHA) ou ICC actuelle;
- autre cardiomyopathie;
- arythmie cardiaque nécessitant un traitement médicamenteux;
- valvulopathie cardiaque cliniquement significative;
- hypertension artérielle mal maîtrisée (hypertension contrôlée par un médicament standard admissible);
- épanchement péricardique cliniquement significatif.

L'innocuité de la poursuite ou de la reprise de l'administration du trastuzumab chez les patientes ayant présenté auparavant une toxicité cardiaque n'a pas fait l'objet d'études prospectives. Selon les comptes rendus de manifestations cardiaques, environ la moitié des cas s'étaient complètement résorbés au moment de l'analyse provisoire (**tableau 6**).

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

Un indice de suspicion clinique élevé est nécessaire pour arrêter le traitement en présence de symptômes cardio-pulmonaires. Il faut surveiller étroitement la fonction cardiaque chez tous les patients et administrer un traitement adéquat contre l'ICC, indépendamment de l'arrêt du traitement par le trastuzumab. Pour de l'information sur la poursuite ou l'abandon du traitement par le trastuzumab en fonction des évaluations périodiques de la FEVG, voir le **tableau 2** à la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Suspension d'une dose**, Suivi de la fonction cardiaque.

Essai HERA

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

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

Tableau 5a – Nombres absolus et taux de manifestations liées aux critères d'évaluation cardiaques dans l'essai HERA (suivi médian de 12 mois)

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

Tableau 5b – Nombres absolus et taux de manifestations liées aux critères d'évaluation cardiaques dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans)

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

Tableau 6a – Délai médian avant le retour à la FEVG initiale / stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans) – Principal critère d'évaluation cardiaque

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

Tableau 6b – Délai médian avant le retour à la FEVG initiale / stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans) – Critère d'évaluation cardiaque secondaire

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

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

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

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

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

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

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

Analyse conjointe : NSABP B-31 et NCCTG N9831

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

chimiothérapie seule. De l'instauration du paclitaxel à l'évaluation à six mois, à neuf mois et à dix-huit mois, la variation moyenne de la FEVG était plus prononcée dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie (-4,2 %, -5,1 % et -3,1 % pour le groupe trastuzumab plus chimiothérapie, respectivement, vs -0,5 %, -0,4 % et -0,9 % dans le groupe recevant uniquement la chimiothérapie, respectivement).

Tableau 7 – Analyse conjointe (NSABP B-31 et NCCTG N9831)
Incidence et type de manifestations cardiaques (durée médiane du suivi de l'innocuité supérieure à 8 ans)**

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

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

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

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

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

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

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

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

Le **tableau 8** résume l'information de suivi de 84 patientes (52 de l'étude B-31 et 32 de l'étude N9831) chez qui l'ICC symptomatique a été déterminée et confirmée par le comité de l'étude.

Tableau 8 – Analyse conjointe (NSABP B-31 et NCCTG N9831)

Suivi des cas d'ICC symptomatique (durée médiane du suivi de l'innocuité supérieure à 8 ans*; patientes de la population combinée de l'analyse de l'innocuité présentant une ICC symptomatique confirmée par le comité de l'étude)

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

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche;

É.-T. = écart-type; T = paclitaxel

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

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

comparativement aux résultats de l'analyse effectuée après un suivi médian de 2,0 ans dans le groupe sous AC→TH.

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

Les facteurs de risque de manifestation cardiaque comprenaient le traitement par le trastuzumab, l'âge avancé, le traitement antérieur ou actuel par des antihypertenseurs et une FEVG faible avant ou après l'instauration du traitement par le paclitaxel. Dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie, le risque de manifestation cardiaque augmentait avec le nombre de facteurs de risque présents. Dans l'étude B-31, il n'y avait aucun lien entre l'incidence de manifestations cardiaques et la radiation du côté gauche ou le tabagisme.

Étude BCIRG006

Dans l'étude BCIRG006, les manifestations cardiaques étaient définies comme une insuffisance cardiaque congestive (ICC; dysfonction ventriculaire gauche de grade 3 ou 4, conformément aux critères NCI-CTC, v 2.0), une arythmie cardiaque de grade 3 ou 4, une ischémie cardiaque ou un infarctus de grade 3 ou 4, un décès d'origine cardiaque et des manifestations indésirables graves d'étiologie cardiaque non préalablement définie comme une manifestation cardiaque dans le protocole, mais évaluée comme étant une manifestation cardiaque significative par le Comité d'examen indépendant des données cardiaques (CEIC). Les manifestations asymptomatiques liées à la FEVG étaient définies comme une diminution absolue de la valeur de la FEVG > 15 % par rapport au début de l'étude, à une valeur en deçà de la limite inférieure de la normale (LIN) de l'établissement. [Remarque : Les manifestations asymptomatiques liées à la FEVG étaient définies comme suit dans l'essai HERA : chute de la FEVG d'au moins 10 points de la fraction d'éjection par rapport au départ et à moins de 50 %. Dans l'étude JA, elles étaient définies comme suit : chute absolue de la FEVG ≥ 10 % à une valeur < 55 %, ou chute absolue de la FEVG de ≥ 5 %, à une valeur inférieure à la LIN de l'établissement.]

Le **tableau 9** résume les manifestations cardiaques symptomatiques signalées à n'importe quel moment pendant l'étude.

Tableau 9 – Manifestations cardiaques symptomatiques établies par le Comité d'examen indépendant des données cardiaques (CEIC) survenues à n'importe quel moment pendant l'étude (population de l'analyse de l'innocuité) – Suivi à 5 ans

Type de manifestation	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n=1056)
ICC (dysfonction ventriculaire gauche de grade 3/4)	6 (0,6 %)	20 (1,9 %)	4 (0,4 %)
Ischémie cardiaque/infarctus de grade 3/4	0	3 (0,3 %)	2 (0,2 %)

Type de manifestation	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n=1056)
Arythmie de grade 3/4	6 (0,6 %)	3 (0,3 %)	6 (0,6 %)
Décès d'origine cardiaque	0	0	0
Toute manifestation cardiaque symptomatique	10 (1,0 %)	25 (2,3 %)	12 (1,1 %)

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

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

Dans l'étude BCIRO006, 155 patientes ayant reçu le schéma AC→TH (14,4 %) ont présenté une diminution de la FEVG ≥ 10 % par rapport au départ, à une valeur < 50 %, comparativement à 79 patientes (7,6 %) recevant le schéma AC→T et à 63 patientes (6,0 %) traitées par TCH.

Le **tableau 10** présente l'incidence de manifestations symptomatiques et asymptomatiques liées à la FEVG.

Tableau 10 – Diminutions asymptomatiques et symptomatiques de la FEVG en fonction des manifestations initiales, avec la même méthode d'évaluation qu'au départ (population de l'analyse de l'innocuité) – Suivi à 5 ans

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

AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel; AC→TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel plus trastuzumab; NAN = numération absolue des neutrophiles; LIN = limite inférieure de la normale; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab

Cancer du sein métastatique (CSM)

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

Plus particulièrement, on a observé une dysfonction cardiaque modérée ou sévère chez les femmes atteintes d'un CSM traitées par le trastuzumab en association avec une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) et le cyclophosphamide (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Les patientes participant aux essais qui ont présenté une insuffisance cardiaque congestive ont été réparties en catégories selon le système de classification de la NYHA (New York Heart Association [classes I à IV]ⁱ, IV étant le stade le plus sévère]; **tableau 11**).

Tableau 11 – Incidence et gravité de l'insuffisance cardiaque chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique

	Trastuzumab + anthracycline + cyclophosphamide ^b	Anthracycline + cyclophosphamide ^b	Trastuzumab + paclitaxel ^b	Paclitaxel ^b	Trastuzumab ^a seul
	(n = 143)	(n = 135)	(n = 91)	(n = 95)	(n = 388)
Toutes classes confondues	27 %	7 %	12 %	1 %	4 %
Classes III-IV	16 %	3 %	2 %	1 %	3 %

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

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

ⁱ Classification de la New York Heart Association

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

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

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

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

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

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

Thrombose/embolie

On a observé une thrombose ou une embolie, mortelle dans de rares cas, chez des patientes ayant reçu le schéma trastuzumab plus chimiothérapie dans les études sur le traitement adjuvant et le traitement du cancer métastatique (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le trastuzumab exerce une légère influence sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Des étourdissements et de la somnolence peuvent être ressentis durant un traitement par le trastuzumab. Les patients qui présentent des symptômes liés à la perfusion doivent être avisés de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Sang

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

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

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

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

Le mécanisme physiopathologique de l'exacerbation de la neutropénie n'a pas été élucidé; l'effet du trastuzumab sur la pharmacocinétique des agents chimiothérapeutiques n'a pas été parfaitement évalué. Si une neutropénie survient, il faut commencer un traitement approprié conforme aux lignes directrices et aux pratiques locales, et suivre les directives de la monographie des agents chimiothérapeutiques en ce qui concerne la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Réduction de la dose*).

Système immunitaire

Immunogénicité :

Aucun échantillon destiné à l'évaluation des anticorps humains anti-humain (HAHA pour *human anti-human antibody*) dirigés contre le trastuzumab n'a été prélevé dans les études sur le traitement adjuvant du cancer du sein. On a décelé des HAHA dirigés contre le trastuzumab chez une des

903 patientes qui ont été évaluées dans les essais sur le CSM. La patiente n'a pas eu de réaction allergique.

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

L'administration de trastuzumab peut produire des réactions sévères d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie), des réactions à la perfusion et des manifestations pulmonaires. Rarement, de telles réactions ont été mortelles (voir la discussion ci-dessous).

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

Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie :

Des réactions sévères d'hypersensibilité ont été signalées dans de rares cas chez des patients traités par le trastuzumab. Les signes et symptômes comprennent l'anaphylaxie, l'urticaire, le bronchospasme, l'œdème de Quincke ou l'hypotension. Dans certains cas, les réactions ont été mortelles. Les symptômes survenaient habituellement durant la perfusion, mais certains rapports font mention d'une survenue après la fin d'une perfusion. Les réactions le plus souvent signalées étaient liées à la perfusion initiale. Dans l'essai HERA, une patiente sous observation et dix patientes sous trastuzumab ont présenté une hypersensibilité. Huit des dix manifestations ont été considérées comme liées au trastuzumab. L'incidence de réactions allergiques dans l'analyse conjointe (chimiothérapie seule vs trastuzumab + chimiothérapie : 3,6 % vs 3,1 % dans l'étude B-31 et 1,1 % vs 0,3 % dans l'étude N9831) était comparable entre les deux groupes de traitement dans les deux études. Dans l'étude BCIRG006, l'incidence de réactions allergiques conformément aux critères NCI-CTC v 2.0 était de 9,4 %, de 12,3 % et de 14,9 % dans les groupes AC→T, AC→TH et TCH, respectivement.

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

Réactions liées à la perfusion :

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

De graves réactions liées à la perfusion de trastuzumab ont été signalées : dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène et détresse respiratoire, tachyarythmie supraventriculaire et urticaire (**voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES**). Il y a lieu de surveiller le patient pour déceler l'apparition de réactions liées à la perfusion. L'interruption de la perfusion peut aider à maîtriser ces symptômes, et la perfusion peut être reprise une fois les symptômes disparus. On peut traiter ces symptômes avec un analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou le paracétamol, ou un antihistaminique comme la diphenhydramine. Des réactions graves ont été traitées

avec succès par un traitement de soutien, soit l'administration d'oxygène, d'agonistes bêta-adrénergiques et de corticostéroïdes (**voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES**). La prise en charge appropriée des patients ayant une hypertension non maîtrisée ou des antécédents d'hypertension doit être envisagée avant la perfusion de trastuzumab.

D'habitude, les réactions sévères étaient liées à la première perfusion de trastuzumab, survenant généralement pendant la perfusion ou immédiatement après. Chez certains patients, les symptômes se sont aggravés et ont dégénéré en d'autres complications pulmonaires. On a signalé des cas d'amélioration initiale suivie d'une détérioration clinique, ainsi que des réactions à retardement avec détérioration clinique rapide. Des décès sont survenus de quelques heures à une semaine après la perfusion. Très rarement, des patients ont éprouvé des symptômes de réaction à la perfusion ou des symptômes pulmonaires plus de six heures après le début de la perfusion de trastuzumab. Il faut avertir les patients de la possibilité d'apparition tardive de tels symptômes, et leur indiquer de consulter leur médecin le cas échéant. Dans de rares cas, ces réactions ont été associées à une évolution clinique aboutissant au décès. Les patients présentant de la dyspnée au repos à cause des complications d'un cancer avancé et d'affections concomitantes courent peut-être un risque accru de réaction mortelle à la perfusion. Il faut donc traiter ces patients avec une extrême prudence, en soupesant les risques et les bienfaits au cas par cas.

Manifestations pulmonaires :

Des manifestations pulmonaires sévères ayant entraîné la mort ont été signalées lors de l'emploi du trastuzumab dans les études cliniques sur le traitement adjuvant du cancer du sein et durant la période post-commercialisation chez des patientes atteintes d'un CSM. Ces manifestations peuvent ou non faire partie des réactions liées à la perfusion ou des réactions à apparition tardive (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions liées à la perfusion**), et le délai avant leur apparition a varié de 24 heures à plus de 30 jours après le début du traitement par le trastuzumab. Des cas de maladie pulmonaire interstitielle (souvent accompagnée de dyspnée), notamment des infiltrations pulmonaires, une pneumonite, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème pulmonaire aigu, une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une pneumonie, ont été signalés. Les facteurs de risque associés à la maladie pulmonaire interstitielle comprennent le traitement antérieur ou concomitant par d'autres antinéoplasiques connus pour y être associés comme les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine, ainsi que la radiothérapie. Les patients qui présentent une dyspnée au repos attribuable à des complications d'un cancer avancé, ainsi que des affections concomitantes, pourraient courir un risque accru de manifestations pulmonaires. Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités par le trastuzumab.

D'autres réactions sévères, signalées rarement chez des patientes atteintes d'un CSM après la commercialisation du produit, comprennent la pneumonite et la fibrose pulmonaire. Tous les cas confirmés de fibrose pulmonaire qui ont été rapportés jusqu'à présent sont caractérisés par la présence d'au moins un facteur confusionnel important, tel qu'une maladie pulmonaire préexistante ou une chimiothérapie préalable ou concomitante par le cyclophosphamide, par exemple. Une relation causale entre le trastuzumab et la fibrose pulmonaire ne peut cependant pas être exclue.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Sélection des patients / tests diagnostiques

Cancer du sein au stade précoce / cancer du sein métastatique

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

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

La méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 qui a été utilisée pour déterminer l'admissibilité des patientes aux essais cliniques sur le cancer du sein métastatique était une méthode de coloration immunohistochimique. Des coupes fixées de tissu provenant d'une biopsie ont été analysées à l'aide des anticorps monoclonaux murins CB11 et 4D5. Les patientes qui affichaient un degré de surexpression 2+ ou 3+, d'après cette méthode de coloration, étaient incluses dans l'étude, tandis que les patientes ayant un degré 0 ou 1+ étaient exclues. Plus de 70 % des patientes inscrites présentaient un degré de surexpression 3+. Les données semblent indiquer que les effets bénéfiques étaient plus marqués chez les patientes ayant un degré élevé de surexpression de HER2.

Dans les études, on a utilisé une méthode d'analyse expérimentale dont l'échelle d'évaluation allait de 0 à 3+. Il se peut qu'il n'y ait pas de corrélation entre le degré de surexpression de HER2 indiqué par d'autres méthodes d'analyse et le degré utilisé comme critère d'inclusion dans les essais cliniques. Par exemple, le test HercepTest (marque déposée de Genentech, Inc.) comporte aussi une échelle d'évaluation de 0 à 3+. Un résultat de 3+ avec le test HercepTest correspondrait probablement à un résultat de 2+ ou de 3+ avec la méthode d'analyse expérimentale utilisée dans les essais cliniques. Un bon nombre de patientes qui ont obtenu un résultat de 1+ avec la méthode d'analyse expérimentale auraient très bien pu obtenir un résultat de 2+ si le test HercepTest avait été utilisé. Ces patientes (1+) n'auraient pas satisfait au critère d'inclusion. Il se peut que l'on obtienne un rapport bienfaits:risques différent du rapport observé dans les essais cliniques si on utilise une méthode d'analyse ayant une plus grande sensibilité que la méthode d'analyse expérimentale utilisée dans les essais cliniques. Au moment de décider quelles patientes devraient recevoir Trazimera, on doit mettre en balance le risque de dysfonction cardiaque (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*) et les bienfaits possibles du traitement, surtout chez les patientes dont le degré de surexpression de HER2 n'est pas élevé.

Les critères d'inclusion relativement à l'expression de HER2 dans les essais cliniques portant sur le cancer du sein au stade précoce sont présentés à la section **14 ÉTUDES CLINIQUES**.

Cancer gastrique métastatique (CGM)

Trazimera ne doit être administré qu'aux patients atteints d'un cancer gastrique métastatique en présence d'une surexpression de HER2 définie par un test d'immunohistochimie (IHC) et par hybridation

in situ en fluorescence (analyse FISH) ayant été effectués selon une méthode validée. Les tests doivent être réalisés par des laboratoires expérimentés qui ont validé les tests.

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

Le trastuzumab peut avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Durant la période suivant la commercialisation, des cas d'altération de la croissance rénale et/ou de la fonction rénale du fœtus, de retard de croissance intra-utérine et d'anomalies squelettiques liés à l'oligoamnios, dont certains ont été associés à une hypoplasie pulmonaire mortelle du fœtus, ont été signalés au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse chez des femmes traitées par le trastuzumab. De même, la relation de cause à effet n'a pu être exclue ni confirmée dans deux cas de défauts du septum interventriculaire signalés chez des nourrissons exposés au trastuzumab in utero. Dans un des deux cas, le défaut s'est spontanément résorbé neuf mois après la naissance. On ne dispose d'aucune autre information de suivi concernant la résolution du défaut dans le deuxième cas. On sait qu'HER2 est exprimé dans de nombreux tissus embryonnaires. Il faut conseiller aux femmes qui peuvent devenir enceintes d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par le trastuzumab et pendant au moins 7 mois après la fin de celui-ci. Il y a lieu d'aviser les femmes qui deviennent enceintes du risque d'effets nocifs pour le fœtus. Si une femme enceinte est traitée par le trastuzumab, une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire est souhaitable.

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

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée auprès de femmes enceintes, et on ignore si le trastuzumab peut avoir un effet sur la capacité de reproduction. Les études de reproduction animale n'ont montré aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effets nocifs pour le fœtus. Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir ce qui va se passer chez l'humain, le trastuzumab ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère l'emportent sur le risque encouru par le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Une étude menée sur des singes cynomolgus en période de lactation qui avaient reçu, du 120^e au 150^e jour de la gestation, des doses 25 fois plus élevées que la dose d'entretien hebdomadaire chez l'humain (2 mg/kg), a démontré que le trastuzumab passe dans le lait maternel après la mise bas. L'exposition intra-utérine au trastuzumab et la présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'ont été associées à aucun effet délétère sur la croissance et le développement des petits de la naissance à un mois. On ne sait pas si le trastuzumab passe dans le lait humain. Comme l'IgG humaine est excrétée dans le lait humain et qu'on ignore s'il y a absorption et risque pour l'enfant, il y a lieu de décider s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter l'administration du médicament, compte tenu de la demi-vie d'élimination du trastuzumab et de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du trastuzumab n'ont pas été établies chez les enfants; Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : le trastuzumab a été administré dans le cadre d'études cliniques à 386 patientes âgées de 65 ans ou plus (253 dans les études sur le traitement adjuvant et 133 dans les études sur le traitement du CSM). Le risque de dysfonction cardiaque était plus élevé chez les patientes âgées, comparativement aux patientes plus jeunes, qu'il s'agisse du traitement adjuvant ou du traitement du cancer métastatique, et chez celles recevant le traitement adjuvant dans les études NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG006. Un âge ≥ 60 ans était associé à un risque accru de délai plus court avant la première manifestation cardiaque symptomatique dans l'étude BCIRG-006 (d'après 35 manifestations cardiaques chez 2066 patientes) (voir la définition des manifestations cardiaques dans la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiotoxicité, Cancer du sein précoce**). Les limites dans la collecte des données et les différences dans les méthodologies des quatre études sur le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein empêchent de déterminer si le profil de toxicité du trastuzumab chez les patientes plus âgées est différent de celui que l'on observe chez les patientes plus jeunes. L'expérience clinique signalée n'est pas adéquate pour déterminer si les améliorations de l'efficacité (mesurées par le TRG, le DPM, la SG et la SSM) du traitement par le trastuzumab chez les patientes plus âgées diffèrent de celles que l'on observe chez les patientes de moins de 65 ans, et ce, tant pour le traitement de la maladie métastatique que pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce.

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

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

Des données laissent entendre que l'âge n'a pas d'influence sur le devenir du trastuzumab (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique*). Dans les études cliniques, les doses de trastuzumab n'ont pas été réduites chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Cancer du sein au stade précoce

Essai HERA

(Traitement adjuvant séquentiel : utilisation du trastuzumab après une chirurgie ou après une chimiothérapie)

Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce – tableaux 5 et 6** – pour la description des nombres absolus et des taux des critères d'évaluation cardiaque dans l'essai HERA, ainsi que du délai médian avant le retour à la FEVG initiale et la stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA.

L'essai HERA est un essai mené sans insu avec répartition aléatoire auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 au stade précoce. Le **tableau 12** montre les manifestations indésirables signalées après un suivi médian de 8 ans chez ≥ 1 % des patientes, par traitement à l'étude.

Tableau 12 – Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patientes de l'essai HERA, par traitement à l'étude – Analyse finale après un suivi médian de 8 ans (classification MedDRA v 15.0)

Manifestation indésirable	Observation seulement N = 1744	Trastuzumab sur 1 an N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	4 (< 1)	15 (< 1)
Troubles cardiaques		
Insuffisance cardiaque congestive	19 (1)	93 (6)*
Palpitations	20 (1)	73 (4)
Tachycardie	5 (< 1)	25 (1)
Troubles de l'ouïe et du labyrinthe		
Vertige	14 (< 1)	33 (2)
Acouphène	6 (< 1)	7 (< 1)

Manifestation indésirable	Observation seulement N = 1744	Trastuzumab sur 1 an N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Troubles oculaires		
Conjonctivite	7 (< 1)	21 (1)
Vision floue	6 (< 1)	16 (< 1)
Larmolement accru	1 (< 1)	12 (< 1)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	23 (1)	156 (9)
Nausées	37 (2)	134 (8)
Vomissements	17 (< 1)	76 (5)
Constipation	27 (2)	55 (3)
Douleur abdominale	25 (1)	60 (4)
Douleur abdominale haute	30 (2)	45 (3)
Dyspepsie	14 (< 1)	42 (2)
Stomatite	1 (< 1)	33 (2)
Gastrite	17 (< 1)	27 (2)
Hémorroïdes	8 (< 1)	18 (1)
Ulcère buccal	2 (< 1)	13 (< 1)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration		
Fatigue	83 (5)	198 (12)
Œdème périphérique	64 (4)	114 (7)
Pyrexie	12 (< 1)	119 (7)
Asthénie	42 (2)	102 (6)
Frissons	1 (< 1)	101 (6)
Douleur thoracique	36 (2)	65 (4)
Maladie grippale	7 (< 1)	51 (3)
Douleur	24 (1)	23 (1)
Douleur à la colonne vertébrale	21 (1)	21 (1)
Gêne thoracique	6 (< 1)	27 (2)
Douleur axillaire	17 (< 1)	18 (1)
Œdème	10 (< 1)	23 (1)
Inflammation des muqueuses	1 (< 1)	18 (1)
Malaise	1 (< 1)	18 (1)
Troubles du système immunitaire		
Allergies saisonnières	6 (< 1)	14 (< 1)
Infections et infestations[#]		
Rhinopharyngite	65 (4)	192 (11)
Grippe	17 (< 1)	95 (6)
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (2)	53 (3)
Infection des voies urinaires	19 (1)	54 (3)
Rhinite	11 (< 1)	44 (3)
Bronchite	25 (1)	36 (2)
Cystite	15 (< 1)	28 (2)
Sinusite	7 (< 1)	36 (2)
Pharyngite	12 (< 1)	33 (2)
Zona	14 (< 1)	31 (2)
Infection des voies respiratoires inférieures	14 (< 1)	17 (1)

Manifestation indésirable	Observation seulement N = 1744	Trastuzumab sur 1 an N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Gastro-entérite	10 (< 1)	9 (< 1)
Herpès buccal	5 (< 1)	15 (< 1)
Cellulite	6 (< 1)	14 (< 1)
Infection vaginale	10 (< 1)	13 (< 1)
Otite	6 (< 1)	9 (< 1)
Infection localisée	-	18 (1)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention		
Confusion	12 (< 1)	13 (< 1)
Épreuves de laboratoire		
Baisse de la fraction d'éjection	11 (< 1)	64 (4)
Gain pondéral	23 (1)	42 (2)
Perte pondérale	10 (< 1)	10 (< 1)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	17 (< 1)	25 (1)
Hypercholestérolémie	15 (< 1)	16 (< 1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	148 (8)	223 (13)
Douleur au dos	105 (6)	145 (9)
Douleur aux extrémités	73 (4)	94 (6)
Douleur musculo-squelettique	66 (4)	75 (4)
Myalgie	28 (2)	86 (5)
Spasmes musculaires	13 (< 1)	68 (4)
Douleur osseuse	31 (2)	54 (3)
Douleur thoracique d'origine musculo-squelettique	37 (2)	43 (3)
Ostéoporose	29 (2)	30 (2)
Douleur cervicale	18 (1)	29 (2)
Arthrose	18 (1)	28 (2)
Ostéopénie	12 (< 1)	19 (1)
Raideur musculo-squelettique	8 (< 1)	14 (< 1)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)		
Cancer du sein controlatéral	10 (< 1)	23 (1)
Léiomyome utérin	7 (< 1)	9 (< 1)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	73 (4)	199 (12)
Étourdissements	39 (2)	80 (5)
Paresthésie	21 (1)	42 (2)
Hypoesthésie	15 (< 1)	25 (1)
Léthargie	8 (< 1)	20 (1)
Migraine	3 (< 1)	15 (< 1)
Neuropathie sensorielle périphérique	6 (< 1)	14 (< 1)
Grossesse, troubles périnataux et postnataux		
Grossesse	11 (< 1)	22 (1)
Troubles psychiatriques		
Dépression	59 (3)	87 (5)

Manifestation indésirable	Observation seulement N = 1744	Trastuzumab sur 1 an N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Insomnie	49 (3)	94 (6)
Anxiété	32 (2)	56 (3)
Trouble du sommeil	5 (< 1)	13 (< 1)
Troubles rénaux et urinaires		
Dysurie	3 (< 1)	20 (1)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Douleur mammaire	26 (1)	36 (2)
Saignements vaginaux	20 (1)	23 (1)
Sécheresse vulvovaginale	16 (< 1)	23 (1)
Masse au sein	22 (1)	17 (1)
Pertes vaginales	9 (< 1)	15 (< 1)
Hyperplasie endométriale	13 (< 1)	17 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	61 (3)	116 (7)
Dyspnée	46 (3)	81 (5)
Douleur oropharyngée	14 (< 1)	40 (2)
Épistaxis	3 (< 1)	29 (2)
Dyspnée d'effort	16 (< 1)	32 (2)
Rhinorrhée	5 (< 1)	27 (2)
Sécheresse nasale	1 (< 1)	25 (1)
Asthme	7 (< 1)	9 (< 1)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	25 (1)	98 (6)
Onychoclasie	2 (< 1)	53 (3)
Atteinte unguéale	2 (< 1)	52 (3)
Prurit	14 (< 1)	58 (3)
Sécheresse de la peau	4 (< 1)	22 (1)
Érythème	8 (< 1)	39 (2)
Alopécie	6 (< 1)	18 (1)
Douleur cicatricielle	18 (1)	21 (1)
Eczéma	9 (< 1)	19 (1)
Hyperhidrose	10 (< 1)	17 (1)
Urticaire	4 (< 1)	13 (< 1)
Acné	3 (< 1)	17 (1)
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	129 (7)	163 (10)
Hypertension	61 (3)	104 (6)
Œdème lymphatique	69 (4)	80 (5)
Bouffées vasomotrices	10 (< 1)	14 (< 1)
Hypotension	4 (< 1)	14 (< 1)

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

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

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

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

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

Veuillez consulter les **tableaux 6a et 6b** de la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce** pour plus de renseignements sur le délai médian avant le retour à la FEVG initiale et la stabilisation de la FEVG après un suivi médian de 8 ans dans l'essai HERA.

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

L'insuffisance ou la dysfonction cardiaque, les manifestations pulmonaires et l'exacerbation d'une neutropénie attribuable à la chimiothérapie ont été les réactions indésirables les plus graves signalées dans les deux études comparatives menées avec répartition aléatoire sur le traitement adjuvant du cancer du sein (étude B-31 du NSABP et étude N9831 du NCCTG, voir **14 ÉTUDES CLINIQUES**). Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour une description détaillée de ces réactions, et le **tableau 7** pour une description de l'incidence et du type de manifestations cardiaques indiqués dans l'analyse conjointe.

Les manifestations indésirables selon la classification NCI-CTC v. 2.0 (National Cancer Institute - *Common Terminology Criteria* v 2.0) survenues à une fréquence ≥ 1 % dans les études NSABP-B31 et NCCTG N9831 sont résumées aux **tableaux 13 et 14**.

Tableau 13 – Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues à une incidence ≥ 1 % dans l'étude B-31 (analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous AC→T + H; classification NCI-CTC v. 2.0)

Manifestation indésirable ^a	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5
Allergie/immunologie						
Réaction allergique*	33 (3,7 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	35 (3,4 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Rhinite allergique	11 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	29 (2,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Sang/moelle épinière						
Hémoglobine*	156 (17,6 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	209 (20,3 %)	33 (3,2 %)	(0,0 %)
Leucocytes (nombre total de globules blancs)	152 (17,2 %)	95 (10,7 %)	(0,0 %)	201 (19,5 %)	103 (10,0 %)	(0,0 %)
Lymphopénie	43 (4,9 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	54 (5,2 %)	31 (3,0 %)	(0,0 %)
Neutrophiles/granulocytes	112 (12,7 %)	88 (9,9 %)	(0,0 %)	134 (13,0 %)	107 (10,4 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable ^a	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5
Plaquettes	22 (2,5 %)	11 (1,2 %)	(0,0 %)	23 (2,2 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Cardiovasculaire (général)						
Cardiaque – fonction ventriculaire gauche*	47 (5,3 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	151 (14,7 %)	35 (3,4 %)	(0,0 %)
Œdème	26 (2,9 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	50 (4,9 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypertension	6 (0,7 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	17 (1,7 %)	(0,0 %)
Thrombose/embolie*	24 (2,7 %)	23 (2,6 %)	(0,0 %)	39 (3,8 %)	35 (3,4 %)	(0,0 %)
Symptômes constitutionnels						
Fatigue*	323 (36,5 %)	54 (6,1 %)	(0,0 %)	426 (41,4 %)	58 (5,6 %)	(0,0 %)
Fièvre (en l'absence de neutropénie)*	21 (2,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	38 (3,7 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Transpiration (diaphorèse)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Gain de poids	5 (0,6 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	14 (1,4 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Dermatologie/peau						
Alopécie	285 (32,2 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	354 (34,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Altérations unguéales	10 (1,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	30 (2,9 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Prurit	18 (2,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Dermatite postradique	20 (2,3 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	31 (3,0 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Éruption cutanée / desquamation*	88 (9,9 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	130 (12,6 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Peau – autre	14 (1,6 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Plaies – infection	7 (0,8 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	8 (0,8 %)	(0,0 %)
Endocrinien						
Bouffées de chaleur / bouffées vasomotrices	157 (17,7 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	197 (19,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal						
Anorexie*	71 (8,0 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	64 (6,2 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Constipation*	81 (9,2 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	123 (11,9 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Déshydratation	22 (2,5 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	28 (2,7 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Diarrhée sans colostomie antérieure*	83 (9,4 %)	23 (2,6 %)	(0,0 %)	112 (10,9 %)	26 (2,5 %)	(0,0 %)
Dyspepsie	46 (5,2 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	51 (5,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal – autre	14 (1,6 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Nausées*	309 (34,9 %)	70 (7,9 %)	(0,0 %)	356 (34,6 %)	69 (6,7 %)	(0,0 %)
Stomatite/pharyngite*	151 (17,1 %)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	179 (17,4 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Altération du goût (dysgueusie)	13 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Vomissements*	232 (26,2 %)	66 (7,5 %)	(0,0 %)	247 (24,0 %)	64 (6,2 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable ^a	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5
Hémorragie						
Saignement vaginal	4 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	18 (1,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hépatique						
ASAT (aspartate aminotransférase)*	18 (2,0 %)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	27 (2,6 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
ALAT (alanine aminotransférase)*	26 (2,9 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	33 (3,2 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Infection/neutropénie fébrile						
Neutropénie fébrile*	42 (4,7 %)	42 (4,7 %)	(0,0 %)	39 (3,8 %)	39 (3,8 %)	(0,0 %)
Infection*	246 (27,8 %)	124 (14,0 %)	3 (0,3 %)	341 (33,1 %)	140 (13,6 %)	(0,0 %)
Lymphatique						
Lymphatique	9 (1,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Métabolique/laboratoire						
Hyperglycémie	118 (13,3 %)	46 (5,2 %)	(0,0 %)	139 (13,5 %)	49 (4,8 %)	(0,0 %)
Hypoglycémie	6 (0,7 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Musculo-squelettique						
Articulations, muscles, os – autre	11 (1,2 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Neurologie						
Ataxie (incoordination)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Étourdissements / sensation ébrieuse	30 (3,4 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	36 (3,5 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Insomnie	35 (4,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	60 (5,8 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Modification de l'humeur – anxiété, agitation	44 (5,0 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	46 (4,5 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Modification de l'humeur – dépression	56 (6,3 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	71 (6,9 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Neuropathie – motrice *	45 (5,1 %)	17 (1,9 %)	(0,0 %)	51 (5,0 %)	16 (1,6 %)	(0,0 %)
Neuropathie – sensorielle *	203 (22,9 %)	59 (6,7 %)	(0,0 %)	235 (22,8 %)	43 (4,2 %)	(0,0 %)
Syncope (évanouissement)	8 (0,9 %)	8 (0,9 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Oculaire/visuel						
Yeux secs	13 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Larmolement (yeux larmoyants)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Vision – vision trouble	11 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Douleur						
Douleur abdominale ou crampes	25 (2,8 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Arthralgie (douleur articulaire)*	273 (30,8 %)	57 (6,4 %)	(0,0 %)	329 (31,9 %)	68 (6,6 %)	(0,0 %)
Douleur osseuse	46 (5,2 %)	14 (1,6 %)	(0,0 %)	60 (5,8 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Douleur à la poitrine	14 (1,6 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	36 (3,5 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Maux de tête*	80 (9,0 %)	20 (2,3 %)	(0,0 %)	127 (12,3 %)	30 (2,9 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable ^a	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5
Myalgie (douleur musculaire)*	293 (33,1 %)	83 (9,4 %)	(0,0 %)	362 (35,1 %)	65 (6,3 %)	(0,0 %)
Douleur neuropathique	11 (1,2 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Douleur – autre	50 (5,6 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	78 (7,6 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Pulmonaire						
Toux	9 (1,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	32 (3,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Dyspnée (essoufflement)	63 (7,1 %)	21 (2,4 %)	(0,0 %)	144 (14,0 %)	24 (2,3 %)	(0,0 %)
Pulmonaire – autre	7 (0,8 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Rénal/génito-urinaire						
Dysurie (miction douloureuse)	9 (1,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Mictions fréquentes/urgence mictionnelle	7 (0,8 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Vaginite (non infectieuse)	10 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	4 (0,4 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Fonction sexuelle/reproductive						
Menstruations irrégulières (changement par rapport au départ)	35 (4,0 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	44 (4,3 %)	37 (3,6 %)	(0,0 %)
Sécheresse vaginale	12 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	26 (2,5 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)

^a Terminologie NCIC-CTC

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

Note : Seules les manifestations de grade 3–5, les manifestations de grade 2 liées au traitement, la dysfonction ventriculaire gauche de grade 2–5 et la dyspnée de grade 2–5 ont été relevées pendant le traitement à l'étude et pendant 3 mois par la suite.

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

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

Tableau 14 – Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues à une incidence ≥ 1 % dans l'étude N9831 (analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous AC→T + H; classification NCI-CTC v. 2.0)

Manifestation indésirable ^a	AC→T (n = 766)			AC→T + H (n = 969)		
	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5
Allergie/immunologie						
Réaction allergique*	9 (1,2 %)	9 (1,2 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	3 (0,3 %)	(0,0)
Sang/moelle épinière						
Leucocytes (nombre total de globules blancs)*	59 (7,7 %)	58 (7,6 %)	1 (0,1 %)	82 (8,5 %)	82 (8,5 %)	(0,0 %)
Neutrophiles/granulocytes*	209 (27,3 %)	208 (27,2 %)	1 (0,1 %)	286 (29,5 %)	286 (29,5 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable ^a	AC→T (n = 766)			AC→T + H (n = 969)		
	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5
Cardiovasculaire (arythmie)						
Palpitations	12 (1,6 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cardiovasculaire (général)						
Cardiaque – ischémie/infarctus*	9 (1,2 %)	7 (0,9 %)	(0,0 %)	13 (1,3 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Cardiaque – fonction ventriculaire gauche*	73 (9,5 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	219 (22,6 %)	21 (2,2 %)	(0,0 %)
Œdème	8 (1,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypertension	7 (0,9 %)	3 (0,4 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Thrombose/embolie*	22 (2,9 %)	20 (2,6 %)	2 (0,3 %)	18 (1,9 %)	18 (1,9 %)	(0,0 %)
Symptômes constitutionnels						
Fatigue*	34 (4,4 %)	34 (4,4 %)	(0,0 %)	41 (4,2 %)	41 (4,2 %)	(0,0 %)
Dermatologie/peau						
Altérations unguéales*	50 (6,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	116 (12,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal						
Diarrhée sans colostomie antérieure*	5 (0,7 %)	5 (0,7 %)	(0,0 %)	33 (3,4 %)	33 (3,4 %)	(0,0 %)
Nausées*	40 (5,2 %)	40 (5,2 %)	(0,0 %)	53 (5,5 %)	53 (5,5 %)	(0,0 %)
Vomissements*	39 (5,1 %)	39 (5,1 %)	(0,0 %)	36 (3,7 %)	36 (3,7 %)	(0,0 %)
Infection/neutropénie fébrile						
Neutropénie fébrile*	33 (4,3 %)	32 (4,2 %)	1 (0,1 %)	57 (5,9 %)	57 (5,9 %)	(0,0 %)
Infection*	38 (5,0 %)	38 (5,0 %)	(0,0 %)	71 (7,3 %)	70 (7,2 %)	1 (0,1 %)
Métabolique/ laboratoire						
Hyperglycémie	14 (1,8 %)	14 (1,8 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Neurologie						
Neuropathie – motrice*	38 (5,0 %)	8 (1,0 %)	(0,0 %)	42 (4,3 %)	13 (1,3 %)	(0,0 %)
Neuropathie – sensorielle*	132 (17,2 %)	29 (3,8 %)	(0,0 %)	174 (18,0 %)	46 (4,7 %)	(0,0 %)
Douleur						
Arthralgie (douleur articulaire)*	75 (9,8 %)	10 (1,3 %)	(0,0 %)	133 (13,7 %)	18 (1,9 %)	(0,0 %)
Douleur thoracique	5 (0,7 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	13 (1,3 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Myalgie (douleur musculaire)*	62 (8,1 %)	10 (1,3 %)	(0,0 %)	110 (11,4 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Pulmonaire						
Dyspnée (essoufflement)	3 (0,4 %)	3 (0,4 %)	(0,0 %)	29 (3,0 %)	24 (2,5 %)	(0,0 %)
Pneumonite/infiltrats pulmonaires*	8 (1,0 %)	7 (0,9 %)	1 (0,1 %)	10 (1,0 %)	9, (0,9 %)	(0,0 %)

^a Terminologie NCIC-CTC

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

Note : Seules les manifestations hématologiques de grades 4 et 5 liées au traitement, les manifestations non hématologiques de grade 3–5, les manifestations cardiaques de grade 1–5 et l’arthralgie, la myalgie, les altérations unguéales ainsi que la neuropathie motrice et sensorielle de grade 2–5 ont été relevées pendant la période de traitement. Pendant le suivi post-traitement, seules les ischémies/infarctus, les thromboses/embolies, les pneumonites/infiltrations pulmonaires et les manifestations lymphatiques de grade 3–5 ont été relevées.

* Terme consigné sur la fiche d’observation des manifestations indésirables

BCIRG-006

(traitement adjuvant concomitant : utilisation du trastuzumab en concomitance avec le docétaxel)

Les manifestations indésirables (classification NCI-CTC v. 2.0) qui se sont produites à une fréquence $\geq 1\%$ dans l’étude BCIRG-006 sont résumées au **tableau 15**. Pour les manifestations indésirables qui n’ont pas pu être classées selon la classification NCI-CTC, on a utilisé le dictionnaire de codification COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*; **tableau 16**).

Tableau 15 – Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues à une incidence $\geq 1\%$ dans l’étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans; classification NCI-CTC v. 2.0)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme NCI-CTC	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Allergie/immunologie						
Réaction allergique/hypersensibilité (y compris fièvre d’origine médicamenteuse)	98 (9,4 %)	12 (1,2 %)	133 (12,3 %)	19 (1,8 %)	157 (14,9 %)	28 (2,7 %)
Rhinite allergique (y compris éternuements, congestion nasale, écoulement post-nasal)	83 (8,0 %)	(0,0 %)	138 (12,8 %)	(0,0 %)	97 (9,2 %)	(0,0 %)
Audition/ouïe						
Douleur à l’oreille (otalgie)	32 (3,1 %)	(0,0 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Oreille interne/audition	26 (2,5 %)	1 (0,1 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)
Sang/moelle épinière						
Neutrophiles/ granulocytes (NAN/ NAG)	23 (2,2 %)	21 (2,0 %)	34 (3,2 %)	24 (2,2 %)	20 (1,9 %)	19 (1,8 %)
Cardiovasculaire (général)						
Cardiaque – fonction ventriculaire gauche	30 (2,9 %)	6 (0,6 %)	81 (7,5 %)	22 (2,0 %)	27 (2,6 %)	1 (0,1 %)
Œdème	30 (2,9 %)	(0,0 %)	37 (3,4 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	1 (0,1 %)
Hypertension	37 (3,6 %)	12 (1,2 %)	52 (4,8 %)	23 (2,1 %)	61 (5,8 %)	33 (3,1 %)
Hypotension	20 (1,9 %)	1 (0,1 %)	31 (2,9 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme NCI-CTC	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Épanchement péricardique/péricardite	14 (1,3 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	1 (0,1 %)
Phlébite (superficielle)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	22 (2,0 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Thrombose/embolie	17 (1,6 %)	16 (1,5 %)	21 (1,9 %)	19 (1,8 %)	30 (2,8 %)	28 (2,7 %)
Cardiovasculaire (arythmie)						
Palpitations	73 (7,0 %)	(0,0 %)	88 (8,2 %)	(0,0 %)	96 (9,1 %)	(0,0 %)
Tachycardie sinusale	46 (4,4 %)	4 (0,4 %)	44 (4,1 %)	1 (0,1 %)	55 (5,2 %)	(0,0 %)
Arythmies supraventriculaires (tachycardie supraventriculaire/ fibrillation auriculaire/ flutter)	11 (1,1 %)	5 (0,5 %)	8 (0,7 %)	4 (0,4 %)	10 (0,9 %)	5 (0,5 %)
Symptômes constitutionnels						
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)	858 (82,4 %)	70 (6,7 %)	905 (84,0 %)	80 (7,4 %)	879 (83,2 %)	76 (7,2 %)
Fièvre (en l'absence de neutropénie, la neutropénie étant définie par un NAG < 1,0 x 10 ⁹ /L)	144 (13,8 %)	2 (0,2 %)	170 (15,8 %)	5 (0,5 %)	115 (10,9 %)	6 (0,6 %)
Frissons	53 (5,1 %)	(0,0 %)	86 (8,0 %)	(0,0 %)	75 (7,1 %)	(0,0 %)
Transpiration (diaphorèse)	68 (6,5 %)	(0,0 %)	66 (6,1 %)	(0,0 %)	72 (6,8 %)	(0,0 %)
Gain de poids	205 (19,7 %)	10 (1,0 %)	253 (23,5 %)	6 (0,6 %)	255 (24,1 %)	9 (0,9 %)
Perte de poids	82 (7,9 %)	2 (0,2 %)	100 (9,3 %)	2 (0,2 %)	69 (6,5 %)	3 (0,3 %)
Dermatologie/peau						
Alopécie	1025 (98,5 %)	(0,0 %)	1060 (98,4 %)	(0,0 %)	1016 (96,2 %)	2 (0,2 %)
Ecchymose (en l'absence de thrombopénie de grade 3 ou 4)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)
Peau sèche	74 (7,1 %)	(0,0 %)	96 (8,9 %)	(0,0 %)	60 (5,7 %)	(0,0 %)
Bouffées vasomotrices	46 (4,4 %)	(0,0 %)	56 (5,2 %)	(0,0 %)	76 (7,2 %)	(0,0 %)
Réaction cutanée mains-pieds	85 (8,2 %)	20 (1,9 %)	77 (7,1 %)	15 (1,4 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)
Réaction au point d'injection	64 (6,1 %)	3 (0,3 %)	61 (5,7 %)	1 (0,1 %)	78 (7,4 %)	2 (0,2 %)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme NCI-CTC	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Altérations unguéales	512 (49,2 %)	(0,0 %)	472 (43,8 %)	(0,0 %)	302 (28,6 %)	(0,0 %)
Changements dans la pigmentation (p. ex., vitiligo)	65 (6,2 %)	(0,0 %)	67 (6,2 %)	(0,0 %)	48 (4,5 %)	(0,0 %)
Prurit	29 (2,8 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)	51 (4,8 %)	1 (0,1 %)
Dermatite postradique	187 (18,0 %)	5 (0,5 %)	192 (17,8 %)	9 (0,8 %)	242 (22,9 %)	8 (0,8 %)
Éruption cutanée/desquamation	295 (28,3 %)	18 (1,7 %)	369 (34,3 %)	14 (1,3 %)	348 (33,0 %)	9 (0,9 %)
Plaie – infection	22 (2,1 %)	4 (0,4 %)	33 (3,1 %)	6 (0,6 %)	38 (3,6 %)	9 (0,9 %)
Plaie – sans infection	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal						
Anorexie	222 (21,3 %)	6 (0,6 %)	224 (20,8 %)	5 (0,5 %)	238 (22,5 %)	6 (0,6 %)
Constipation	396 (38,0 %)	8 (0,8 %)	389 (36,1 %)	15 (1,4 %)	351 (33,2 %)	6 (0,6 %)
Déshydratation	30 (2,9 %)	5 (0,5 %)	39 (3,6 %)	4 (0,4 %)	42 (4,0 %)	5 (0,5 %)
Diarrhée sans colostomie antérieure	447 (42,9 %)	32 (3,1 %)	548 (50,9 %)	60 (5,6 %)	660 (62,5 %)	57 (5,4 %)
Dyspepsie/brûlures d'estomac	205 (19,7 %)	5 (0,5 %)	262 (24,3 %)	3 (0,3 %)	254 (24,1 %)	5 (0,5 %)
Dysphagie, œsophagite, odynophagie (douleur à la déglutition)	45 (4,3 %)	2 (0,2 %)	45 (4,2 %)	(0,0 %)	37 (3,5 %)	1 (0,1 %)
Flatulences	19 (1,8 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	(0,0 %)
Gastrite	17 (1,6 %)	(0,0 %)	35 (3,2 %)	1 (0,1 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)
Sécheresse buccale	85 (8,2 %)	(0,0 %)	54 (5,0 %)	(0,0 %)	37 (3,5 %)	(0,0 %)
Mucosite	22 (2,1 %)	1 (0,1 %)	26 (2,4 %)	2 (0,2 %)	21 (2,0 %)	1 (0,1 %)
Nausées	911 (87,5 %)	62 (6,0 %)	946 (87,8 %)	61 (5,7 %)	864 (81,8 %)	51 (4,8 %)
Rectite	29 (2,8 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	(0,0 %)	39 (3,7 %)	(0,0 %)
Modifications des glandes salivaires	11 (1,1 %)	(0,0 %)	9 (0,8 %)	(0,0 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Odorat	14 (1,3 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	8 (0,8 %)	(0,0 %)
Stomatite/pharyngite (mucosite buccale/pharyngée)	681 (65,4 %)	37 (3,6 %)	717 (66,6 %)	31 (2,9 %)	562 (53,2 %)	15 (1,4 %)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme NCI-CTC	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Troubles du goût (dysgueusie)	298 (28,6 %)	(0,0 %)	304 (28,2 %)	(0,0 %)	320 (30,3 %)	(0,0 %)
Vomissements	577 (55,4 %)	65 (6,2 %)	616 (57,2 %)	72 (6,7 %)	434 (41,1 %)	37 (3,5 %)
Hémorragie						
Épistaxis	63 (6,1 %)	(0,0 %)	140 (13,0 %)	(0,0 %)	170 (16,1 %)	4 (0,4 %)
Saignement rectal/hématochézie	23 (2,2 %)	(0,0 %)	36 (3,3 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	1 (0,1 %)
Saignements vaginaux	34 (3,3 %)	2 (0,2 %)	24 (2,2 %)	2 (0,2 %)	24 (2,3 %)	1 (0,1 %)
Endocrinien						
Bouffées de chaleur/vasomotrices	356 (34,2 %)	1 (0,1 %)	379 (35,2 %)	2 (0,2 %)	349 (33,0 %)	(0,0 %)
Infection/neutropénie fébrile						
Infection liée au cathéter	18 (1,7 %)	7 (0,7 %)	30 (2,8 %)	14 (1,3 %)	26 (2,5 %)	8 (0,8 %)
Neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue sans infection documentée sur le plan clinique ou microbiologique) (NAN < 1,0 x 10 ⁹ /L, fièvre de 38,5 °C)	97 (9,3 %)	96 (9,2 %)	117 (10,9 %)	117 (10,9 %)	100 (9,5 %)	100 (9,5 %)
Infection (cliniquement ou microbiologiquement documentée) avec neutropénie de grade 3 ou 4	119 (11,4 %)	116 (11,1 %)	131 (12,2 %)	129 (12,0 %)	118 (11,2 %)	118 (11,2 %)
Infection – NAN inconnu	122 (11,7 %)	120 (11,5 %)	120 (11,1 %)	117 (10,9 %)	87 (8,2 %)	86 (8,1 %)
Infection sans neutropénie	241 (23,2 %)	33 (3,2 %)	326 (30,3 %)	50 (4,6 %)	248 (23,5 %)	37 (3,5 %)
Lymphatique						
Lymphatique	68 (6,5 %)	(0,0 %)	71 (6,6 %)	3 (0,3 %)	81 (7,7 %)	2 (0,2 %)
Métabolique/ laboratoire						
Hyperglycémie	80 (7,7 %)	18 (1,7 %)	81 (7,5 %)	12 (1,1 %)	79 (7,5 %)	20 (1,9 %)
Hypokaliémie	17 (1,6 %)	2 (0,2 %)	22 (2,0 %)	4 (0,4 %)	24 (2,3 %)	6 (0,6 %)
Hypomagnésémie	5 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)

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

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

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; T = docétaxel; C (dans TCH) = carboplatine

Note : Dans l'étude BCIRG-006, on a relevé toutes les manifestations indésirables de nature hématologique et non hématologique, les manifestations indésirables de nature cardiaque ainsi que les données de laboratoire.

Tableau 16 – Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues à une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans; classification COSTART)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme COSTART	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Organisme entier						
Blessure accidentelle	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)	18 (1,7 %)	1 (0,1 %)	20 (1,9 %)	3 (0,3 %)
Dorsalgie	83 (8,0 %)	3 (0,3 %)	133 (12,3 %)	12 (1,1 %)	97 (9,2 %)	5 (0,5 %)
Douleur thoracique	13 (1,2 %)	1 (0,1 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Kyste	13 (1,2 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)	13 (1,2 %)	1 (0,1 %)
Œdème facial	12 (1,2 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)
Fièvre	32 (3,1 %)	7 (0,7 %)	30 (2,8 %)	2 (0,2 %)	22 (2,1 %)	4 (0,4 %)
Syndrome grippal	33 (3,2 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)	29 (2,7 %)	(0,0 %)
Douleur au point d'injection	23 (2,2 %)	(0,0 %)	39 (3,6 %)	(0,0 %)	40 (3,8 %)	1 (0,1 %)
Douleur au cou	14 (1,3 %)	1 (0,1 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Douleur	228 (21,9 %)	5 (0,5 %)	257 (23,9 %)	8 (0,7 %)	208 (19,7 %)	3 (0,3 %)
Manifestations indésirables cardiaques (organisme entier)						
Douleur thoracique	7 (0,7 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Manifestations indésirables cardiaques (appareil cardiovasculaire)						
Cardiomégalie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Trouble cardiovasculaire	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)	25 (2,3 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)
Hémorragie	19 (1,8 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	2 (0,2 %)	9 (0,9 %)	2 (0,2 %)
Tachycardie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	2 (0,2 %)
Appareil digestif						
Anorexie	14 (1,3 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Dyspepsie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Œsophagite	20 (1,9 %)	2 (0,2 %)	8 (0,7 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)
Flatulences	16 (1,5 %)	(0,0 %)	24 (2,2 %)	(0,0 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)
Hémorragie des gencives	1 (0,1 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Trouble rectal	17 (1,6 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	2 (0,2 %)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme COSTART	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Système hématologique ou lymphatique						
Lymphœdème	21 (2,0 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	(0,0 %)
Troubles métaboliques ou nutritionnels						
Œdème	4 (0,4 %)	(0,0 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Œdème périphérique	349 (33,5 %)	4 (0,4 %)	395 (36,7 %)	4 (0,4 %)	346 (32,8 %)	2 (0,2 %)
Appareil musculo-squelettique						
Arthralgie	19 (1,8 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	1 (0,1 %)
Trouble articulaire	9 (0,9 %)	(0,0 %)	7 (0,6 %)	1 (0,1 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Ostéoporose	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)
Système nerveux						
Hypertonie	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Crampes dans les jambes	8 (0,8 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Neuropathie	8 (0,8 %)	1 (0,1 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	2 (0,2 %)
Secousses musculaires	7 (0,7 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	26 (2,5 %)	(0,0 %)
Appareil respiratoire						
Pharyngite	71 (6,8 %)	(0,0 %)	83 (7,7 %)	(0,0 %)	55 (5,2 %)	2 (0,2 %)
Rhinite	111 (10,7 %)	1 (0,1 %)	142 (13,2 %)	1 (0,1 %)	108 (10,2 %)	(0,0 %)
Sinusite	18 (1,7 %)	(0,0 %)	21 (1,9 %)	1 (0,1 %)	22 (2,1 %)	1 (0,1 %)
Peau et annexes cutanées						
Acné	11 (1,1 %)	(0,0 %)	28 (2,6 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)
Herpès simplex	20 (1,9 %)	1 (0,1 %)	27 (2,5 %)	4 (0,4 %)	19 (1,8 %)	1 (0,1 %)
Affection des ongles	11 (1,1 %)	(0,0 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Prurit	10 (1,0 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Éruption cutanée	38 (3,7 %)	1 (0,1 %)	55 (5,1 %)	(0,0 %)	42 (4,0 %)	1 (0,1 %)
Trouble cutané	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)
Organes des sens						
Vision anormale	9 (0,9 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Conjonctivite	17 (1,6 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Douleur oculaire	16 (1,5 %)	(0,0 %)	15 (1,4 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Appareil urogénital						
Douleur mammaire	53 (5,1 %)	(0,0 %)	57 (5,3 %)	1 (0,1 %)	61 (5,8 %)	2 (0,2 %)
Leucorrhée	16 (1,5 %)	(0,0 %)	26 (2,4 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)

Le profil de toxicité du trastuzumab semble être similaire dans les quatre essais sur le traitement adjuvant. La dysfonction cardiaque est la principale préoccupation associée au traitement par le trastuzumab (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Cancer du sein métastatique (CSM)

Les essais cliniques réalisés avant la commercialisation ont réuni 958 patientes traitées par le trastuzumab seul ou en association avec une chimiothérapie. Les données reproduites au **tableau 18** sont issues de l'expérience avec le schéma posologique recommandé du trastuzumab dans l'essai clinique comparatif mené avec répartition aléatoire auprès de 234 patientes qui ont reçu le trastuzumab plus une chimiothérapie et l'étude sans insu où le trastuzumab a été administré seul à 213 patientes ayant un CSM surexprimant HER2.

Tableau 17 – Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)

Manifestation indésirable	Monothérapie (n = 213)
Organisme entier	
Hypertrophie abdominale	3 (1,4 %)
Douleur abdominale	47 (22,1 %)
Blessure accidentelle	12 (5,6 %)
Réaction allergique	4 (1,9 %)
Ascite	9 (4,2 %)
Asthénie	100 (46,9 %)
Dorsalgie	44 (20,7 %)
Carcinome	9 (4,2 %)
Cellulite	3 (1,4 %)
Douleur thoracique	46 (21,6 %)
Frissons	76 (35,7 %)
Frissons et fièvre	7 (3,3 %)
Œdème facial	4 (1,9 %)
Fièvre	83 (39,0 %)
Syndrome grippal	24 (11,3 %)
Céphalées	56 (26,3 %)
Infection	42 (19,7 %)
Inflammation au point d'injection	3 (1,4 %)
Douleur au point d'injection	4 (1,9 %)
Malaise	7 (3,3 %)
Candidose	4 (1,9 %)
Trouble des muqueuses	4 (1,9 %)
Douleur au cou	11 (5,2 %)
Néoplasie	4 (1,9 %)
Douleur	105 (49,3 %)
Douleur pelvienne	8 (3,8 %)
Procédure	4 (1,9 %)
État septique	3 (1,4 %)
Appareil cardiovasculaire	
Trouble cardiovasculaire	3 (1,4 %)
Insuffisance cardiaque congestive	4 (1,9 %)
Arrêt cardiaque	3 (1,4 %)
Hémorragie	3 (1,4 %)
Hypertension	4 (1,9 %)
Hypotension	5 (2,3 %)
Migraine	4 (1,9 %)
Palpitations	4 (1,9 %)

Manifestation indésirable	Monothérapie (n = 213)
Tachycardie	13 (6,1 %)
Trouble vasculaire	8 (3,8 %)
Vasodilatation	16 (7,5 %)
Appareil digestif	
Anorexie	28 (13,1 %)
Constipation	27 (12,7 %)
Diarrhée	57 (26,8 %)
Sécheresse buccale	6 (2,8 %)
Dyspepsie	17 (8,0 %)
Dysphagie	5 (2,3 %)
Flatulences	10 (4,7 %)
Gastro-entérite	3 (1,4 %)
Trouble gastro-intestinal	4 (1,9 %)
Insuffisance hépatique	4 (1,9 %)
Jaunisse	6 (2,8 %)
Sensibilité du foie	7 (3,3 %)
Ulcération buccale	4 (1,9 %)
Nausées	79 (37,1 %)
Nausées et vomissements	16 (7,5 %)
Candidose buccale	4 (1,9 %)
Trouble rectal	4 (1,9 %)
Stomatite	9 (4,2 %)
Vomissements	60 (28,2 %)
Sang et lymph	
Anémie	9 (4,2 %)
Ecchymose	7 (3,3 %)
Anémie hypochrome	3 (1,4 %)
Leucopénie	7 (3,3 %)
Lymphadénopathie	3 (1,4 %)
Lymphœdème	4 (1,9 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Déshydratation	5 (2,3 %)
Œdème	17 (8,0 %)
Hypercalcémie	3 (1,4 %)
Hypokaliémie	8 (3,8 %)
Hypomagnésémie	3 (1,4 %)
Œdème périphérique	21 (9,9 %)
Augmentation de l'ALAT	3 (1,4 %)
Gain de poids	4 (1,9 %)
Perte de poids	7 (3,3 %)
Appareil musculo-squelettique	
Arthralgie	13 (6,1 %)
Douleur osseuse	18 (8,5 %)
Trouble articulaire	3 (1,4 %)
Crampes dans les jambes	14 (6,6 %)
Myalgie	16 (7,5 %)
Myasthénie	6 (2,8 %)
Système nerveux	
Démarche anormale	5 (2,3 %)
Amnésie	3 (1,4 %)

Manifestation indésirable	Monothérapie (n = 213)
Anxiété	28 (13,1 %)
Paresthésie périlabiale	3 (1,4 %)
Confusion	4 (1,9 %)
Convulsion	4 (1,9 %)
Dépression	16 (7,5 %)
Étourdissement	28 (13,1 %)
Hypertonie	9 (4,2 %)
Insomnie	35 (16,4 %)
Nervosité	6 (2,8 %)
Neuropathie	4 (1,9 %)
Paralysie	3 (1,4 %)
Paresthésie	19 (8,9 %)
Névrite périphérique	4 (1,9 %)
Somnolence	15 (7,0 %)
Trouble de l'élocution	3 (1,4 %)
Pensée anormale	3 (1,4 %)
Tremblements	4 (1,9 %)
Vertiges	3 (1,4 %)
Appareil respiratoire	
Asthme	13 (6,1 %)
Bronchite	7 (3,3 %)
Augmentation de la toux	60 (28,2 %)
Dyspnée	49 (23,0 %)
Épistaxis	12 (5,6 %)
Laryngite	3 (1,4 %)
Trouble pulmonaire	17 (8,0 %)
Pharyngite	28 (13,1 %)
Épanchement pleural	19 (8,9 %)
Pneumonie	3 (1,4 %)
Pneumothorax	4 (1,9 %)
Rhinite	33 (15,5 %)
Sinusite	25 (11,7 %)
Altération de la voix	6 (2,8 %)
Peau et annexes	
Acné	4 (1,9 %)
Alopécie	3 (1,4 %)
Peau sèche	4 (1,9 %)
Herpès simplex	5 (2,3 %)
Zona	4 (1,9 %)
Trouble des ongles	4 (1,9 %)
Prurit	24 (11,3 %)
Éruption cutanée	30 (14,1 %)
Néoplasie cutanée bénigne	3 (1,4 %)
Ulcération cutanée	3 (1,4 %)
Transpiration	8 (3,8 %)
Urticaire	4 (1,9 %)
Organes des sens	
Vision anormale	3 (1,4 %)
Amblyopie	9 (4,2 %)
Conjonctivite	5 (2,3 %)
Diplopie	4 (1,9 %)

Manifestation indésirable	Monothérapie (n = 213)
Trouble auditif	5 (2,3 %)
Douleur à l'oreille	5 (2,3 %)
Perversion du goût	5 (2,3 %)
Appareil génito-urinaire	
Carcinome mammaire	11 (5,2 %)
Douleur mammaire	15 (7,0 %)
Dysurie	8 (3,8 %)
Hématurie	3 (1,4 %)
Mictions fréquentes	7 (3,3 %)
Infection des voies urinaires	7 (3,3 %)
Vaginite	4 (1,9 %)

Tableau 18 – Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)

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

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

Manifestation indésirable	H + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	H + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Hémorragie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Hypertension	5 (3,5 %)	4 (3,0 %)	5 (5,5 %)	4 (4,2 %)
Hypotension	10 (7,0 %)	5 (3,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Insuffisance cardiaque gauche	14 (9,8 %)	7 (5,2 %)	5 (5,5 %)	(0,0 %)
Migraine	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Ischémie myocardique	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Pâleur	7 (4,9 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Palpitations	8 (5,6 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
Épanchement péricardique	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble vasculaire périphérique	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Phlébite	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Hypotension orthostatique	4 (2,8 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Embolie pulmonaire	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Choc	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Bradycardie sinusale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Syncope	4 (2,8 %)	3 (2,2 %)	4 (4,4 %)	3 (3,2 %)
Tachycardie	14 (9,8 %)	7 (5,2 %)	11 (12,1 %)	4 (4,2 %)
Thrombophlébite	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombose	3 (2,1 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Varice	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble vasculaire	9 (6,3 %)	7 (5,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Vasodilatation	25 (17,5 %)	22 (16,3 %)	20 (22,0 %)	19 (20,0 %)
Fibrillation ventriculaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Tachycardie ventriculaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Appareil digestif				
Selles anormales	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Anorexie	44 (30,8 %)	35 (25,9 %)	22 (24,2 %)	15 (15,8 %)
Chéilite	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Cholélithiase	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cirrhose hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Colite	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Constipation	51 (35,7 %)	38 (28,1 %)	23 (25,3 %)	26 (27,4 %)
Diarrhée	64 (44,8 %)	34 (25,2 %)	41 (45,1 %)	28 (29,5 %)
Sécheresse buccale	9 (6,3 %)	12 (8,9 %)	7 (7,7 %)	5 (5,3 %)
Dyspepsie	32 (22,4 %)	27 (20,0 %)	16 (17,6 %)	15 (15,8 %)
Dysphagie	11 (7,7 %)	5 (3,7 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Éructations	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Sténose œsophagienne	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Ulcère œsophagien	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Œsophagite	2 (1,4 %)	8 (5,9 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Impaction fécale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Incontinence fécale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Flatulences	5 (3,5 %)	8 (5,9 %)	1 (1,1 %)	5 (5,3 %)
Gastrite	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Gastro-entérite	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable	H + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	H + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Carcinome gastro-intestinal	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble gastro-intestinal	7 (4,9 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Hémorragie gastro-intestinale	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Gingivite	4 (2,8 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Glossite	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hémorragie des gencives	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hématémèse	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Insuffisance hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Néoplasie hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hépatite	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hépatomégalie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Hépatosplénomégalie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Iléus	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Augmentation de l'appétit	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Augmentation de la salivation	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Obstruction intestinale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Jaunisse	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	4 (4,2 %)
Lésion hépatique	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Anomalies des résultats aux épreuves de la fonction hépatique	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Sensibilité du foie	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Méléna	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Ulcération buccale	17 (11,9 %)	19 (14,1 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Nausées	109 (76,2 %)	107 (79,3 %)	46 (50,5 %)	46 (48,4 %)
Nausées et vomissement	26 (18,2 %)	12 (8,9 %)	13 (14,3 %)	11 (11,6 %)
Candidose buccale	5 (3,5 %)	6 (4,4 %)	4 (4,4 %)	6 (6,3 %)
Abcès parodontal	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Colite pseudomembraneuse	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble rectal	10 (7,0 %)	8 (5,9 %)	6 (6,6 %)	(0,0 %)
Hémorragie rectale	6 (4,2 %)	1 (0,7 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Ulcère à l'estomac	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Stomatite	43 (30,1 %)	42 (31,1 %)	9 (9,9 %)	7 (7,4 %)
Ténésme	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Soif	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Changement de couleur de la langue	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble de la langue	2 (1,4 %)	7 (5,2 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Changement de couleur des dents	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Troubles dentaires	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Stomatite ulcéral	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)

Manifestation indésirable	H + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	H + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Vomissements	76 (53,1 %)	66 (48,9 %)	34 (37,4 %)	27 (28,4 %)
Système endocrinien				
Syndrome de Cushing	1 (0,7 %)	4 (3,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Diabète sucré	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Goitre	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperthyroïdie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypothyroïdie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thyroïdite	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Sang et lymph				
Leucémie aiguë	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anémie	50 (35,0 %)	34 (25,2 %)	13 (14,3 %)	9 (9,5 %)
Augmentation du temps de saignement	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble la coagulation	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Ecchymose	9 (6,3 %)	3 (2,2 %)	7 (7,7 %)	2 (2,1 %)
Anémie hémolytique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anémie hypochrome	8 (5,6 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Leucocytose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Leucopénie	74 (51,7 %)	45 (33,3 %)	22 (24,2 %)	16 (16,8 %)
Lymphadénopathie	6 (4,2 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Lymphangite	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Lymphœdème	8 (5,6 %)	4 (3,0 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Dépression médullaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Arrêt de la maturation myéloïde	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Pancytopénie	5 (3,5 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Pétéchie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Purpura	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombocytémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombopénie	16 (11,2 %)	12 (8,9 %)	3 (3,3 %)	3 (3,2 %)
Augmentation de la thromboplastine	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Acidose	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Augmentation de la phosphatase alcaline	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Bilirubinémie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Cachexie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Augmentation de la créatinine	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Déshydratation	15 (10,5 %)	5 (3,7 %)	8 (8,8 %)	9 (9,5 %)
Œdème	16 (11,2 %)	7 (5,2 %)	9 (9,9 %)	8 (8,4 %)
Anomalie des électrolytes	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Diminution de la tolérance au glucose	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Goutte	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Retard de croissance	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable	H + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	H + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Anomalie de la cicatrisation	4 (2,8 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Hypercalcémie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	6 (6,3 %)
Hypercholestérolémie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperglycémie	2 (1,4 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	2 (2,14 %)
Hyperkaliémie	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Hypernatrémie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Hyperuricémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypervolémie	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypocalcémie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypoglycémie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Hypokaliémie	18 (12,6 %)	6 (4,4 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Hypomagnésémie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hyponatrémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypophosphatémie	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hypoprotéinémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Augmentation de la lacticodehydrogénase	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation de l'azote uréique du sang	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Œdème périphérique	29 (20,3 %)	23 (17,0 %)	20 (22,0 %)	19 (20,0 %)
Augmentation de l'ASAT	(0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Augmentation de l'ALAT	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Gain de poids	4 (2,8 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Perte de poids	12 (8,4 %)	8 (5,9 %)	7 (7,7 %)	5 (5,3 %)
Appareil musculo-squelettique				
Arthralgie	12 (8,4 %)	13 (9,6 %)	34 (37,4 %)	20 (21,1 %)
Arthrite	3 (2,1 %)	(0,0 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Trouble osseux	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Nécrose osseuse	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Douleur osseuse	10 (7,0 %)	9 (6,7 %)	22 (24,2 %)	17 (17,9 %)
Trouble articulaire	5 (3,5 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Crampes dans les jambes	6 (4,2 %)	3 (2,2 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Myalgie	19 (13,3 %)	17 (12,6 %)	35 (38,5 %)	34 (35,8 %)
Myasthénie	4 (2,8 %)	8 (5,9 %)	6 (6,6 %)	8 (8,4 %)
Myopathie	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Myosite	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Ostéoporose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Fracture pathologique	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Contracture des tendons	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Ténosynovite	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Secousses musculaires	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)

Manifestation indésirable	H + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	H + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Système nerveux				
Rêves anormaux	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Démarche anormale	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	7 (7,7 %)	4 (4,2 %)
Agitation	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Amnésie	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Anxiété	26 (18,2 %)	19 (14,1 %)	17 (18,7 %)	14 (14,7 %)
Ataxie	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	6 (6,6 %)	4 (4,2 %)
Œdème cérébral	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Paresthésie périlabiale	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Coma	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Confusion	8 (5,6 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	6 (6,3 %)
Convulsion	1 (0,7 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Dépression	28 (19,6 %)	16 (11,9 %)	11 (12,1 %)	12 (12,6 %)
Étourdissements	34 (23,8 %)	24 (17,8 %)	20 (22,0 %)	23 (24,2 %)
Dystonie	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Labilité émotionnelle	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Euphorie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Syndrome extrapyramidal	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Pied tombant	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Syndrome de Guillain-Barré	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hallucinations	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Hyperesthésie	3 (2,1 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Hyperkinésie	2 (1,4 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Hypertonie	11 (7,7 %)	3 (2,2 %)	10 (11,0 %)	3 (3,2 %)
Hypoesthésie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Hypocinésie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Incoordination	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Insomnie	42 (29,4 %)	21 (15,6 %)	23 (25,3 %)	12 (12,6 %)
Méningite	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Trouble du mouvement	(0,0 %)	3 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Nervosité	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
Névralgie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Neuropathie	5 (3,5 %)	6 (4,4 %)	12 (13,2 %)	5 (5,3 %)
Névrose	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Nystagmus	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Réaction paranoïde	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Paraplégie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Paresthésie	24 (16,8 %)	15 (11,1 %)	43 (47,3 %)	37 (38,9 %)
Névrite périphérique	3 (2,1 %)	3 (2,2 %)	21 (23,1 %)	15 (15,8 %)
Diminution des réflexes	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Augmentation des réflexes	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble du sommeil	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Somnolence	15 (10,5 %)	20 (14,8 %)	9 (9,9 %)	9 (9,5 %)
Trouble de l'élocution	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Pensées anormales	5 (3,5 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Tremblements	5 (3,5 %)	2 (1,5 %)	4 (4,4 %)	4 (4,2 %)
Vertiges	4 (2,8 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)

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

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

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

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab

Autres manifestations indésirables graves

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

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

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

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

Système endocrinien : hypothyroïdie

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

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

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

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

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

Peau : zona, ulcération cutanée, peau sèche

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

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

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

Cancer gastrique métastatique (CGM)

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

Les réactions indésirables qui se sont produites à une incidence supérieure ou égale à 1 % dans l'étude ToGA (BO18255) sont présentées au **tableau 19**.

Tableau 19 – Réactions indésirables survenues à une incidence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)

	FP/cisplatine (FP) N = 290 N ^{bre} (%)	Trastuzumab/ FP/cisplatine (H + FP) N = 294 N ^{bre} (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	165 (57)	157 (53)
Anémie	61 (21)	81 (28)
Thrombopénie	33 (11)	47 (16)
Neutropénie fébrile	8 (3)	15 (5)
Leucopénie	11 (4)	11 (4)
Troubles cardiaques		
Palpitations	2 (< 1)	6 (2)
Troubles de l'ouïe et du labyrinthe		
Surdité	1 (< 1)	8 (3)
Trouble de la vue		
Larmoiement accru	2 (< 1)	5 (2)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	184 (63)	197 (67)
Vomissements	134 (46)	147 (50)
Diarrhée	80 (28)	109 (37)
Constipation	93 (32)	75 (26)
Stomatite	43 (15)	72 (24)
Douleur abdominale	42 (14)	46 (16)
Douleur abdominale haute	15 (5)	27 (9)
Dyspepsie	16 (6)	18 (6)
Hémorroïdes	3 (1)	5 (2)
Gêne abdominale	3 (1)	3 (1)
Sécheresse buccale	2 (< 1)	4 (1)
Organisme entier ou point d'injection		
Fatigue	82 (28)	102 (35)
Asthénie	53 (18)	55 (19)
Pyrexie	36 (12)	54 (18)
Inflammation des muqueuses	18 (6)	37 (13)
Œdème	25 (9)	22 (7)
Œdème périphérique	12 (4)	17 (6)
Frissons	-	23 (8)
Douleur thoracique	4 (1)	8 (3)
Malaise	6 (2)	6 (2)
Douleur	4 (1)	5 (2)
Réaction liée à la perfusion	-	3 (1)
Troubles hépatobiliaires		
Anomalie de la fonction hépatique	3 (1)	3 (1)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	17 (6)	37 (13)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (3)	15 (5)
Pneumonie	2 (< 1)	9 (3)

Cystite	1 (< 1)	5 (2)
Pharyngite	2 (< 1)	4 (1)
Infection des voies respiratoires	3 (1)	3 (1)
Infection	2 (< 1)	3 (1)
Grippe	1 (< 1)	4 (1)
Troubles immunitaires		
Hypersensibilité	3 (1)	6 (2)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention		
Contusion	2 (< 1)	3 (1)
Épreuves de laboratoire		
Perte pondérale	40 (14)	69 (23)
Diminution du taux d'hémoglobine	2 (< 1)	7 (2)
Diminution de la numération	6 (2)	1 (< 1)
Diminution de la numération des neutrophiles	3 (1)	3 (1)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Anorexie	133 (46)	135 (46)
Hyperkaliémie	3 (1)	-
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	15 (5)	12 (4)
Douleur aux extrémités	7 (2)	4 (1)
Arthralgie	2 (< 1)	7 (2)
Douleurs musculo-squelettiques	4 (1)	5 (2)
Myalgie	3 (1)	4 (1)
Faiblesse musculaire	3 (1)	2 (< 1)
Spasmes musculaires	1 (< 1)	3 (1)
Douleurs musculo-squelettiques thoraciques	3 (1)	1 (< 1)
Douleur au cou	1 (< 1)	3 (1)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	28 (10)	31 (11)
Neuropathie sensorielle périphérique	24 (8)	23 (8)
Neuropathie périphérique	21 (7)	24 (8)
Dysgueusie	14 (5)	28 (0)
Céphalées	19 (7)	14 (5)
Paresthésie	9 (3)	9 (3)
Léthargie	8 (3)	6 (2)
Neuropathie motrice périphérique	6 (2)	8 (3)
Tremblements	5 (2)	3 (1)
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale	39 (13)	47 (16)
Néphropathie toxique	12 (4)	18 (6)
Insuffisance rénale aiguë	2 (< 1)	3 (1)
Insuffisance rénale	1 (< 1)	3 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	17 (6)	19 (6)
Dyspnée	16 (6)	9 (3)

Épistaxis	9 (3)	13 (4)
Rhinorrhée	2 (< 1)	6 (2)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	20 (7)	24 (8)
Dépression	5 (2)	4 (1)
Anxiété	5 (2)	3 (1)
Troubles du sommeil	3 (1)	2 (< 1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	64 (22)	75 (26)
Alopécie	27 (9)	32 (11)
Éruption cutanée	12 (4)	16 (5)
Troubles des ongles	6 (2)	13 (4)
Sécheresse cutanée	4 (1)	10 (3)
Prurit	3 (1)	8 (3)
Urticaire	3 (1)	3 (1)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (2)	11 (4)
Hypotension	6 (2)	6 (2)

Manifestations indésirables d'intérêt particulier

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

Toxicité cardiaque (cancer du sein précoce et cancer du sein métastatique)

Pour une description des manifestations indésirables cardiaques, voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Toxicité cardiaque (cancer gastrique métastatique)

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

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

Tableau 20 – Résumé des variations de la FEVG par rapport aux valeurs initiales dans l'étude ToGA (BO18255)

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

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

Tableau 21 – Manifestations indésirables (MI) cardiaques dans l'étude ToGA (BO18255)

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

* 9 patientes ayant présenté 9 manifestations

** 4 patientes ayant présenté 5 manifestations

Symptômes liés à la perfusion

Pendant la première perfusion de trastuzumab, on observe souvent des frissons ou de la fièvre chez les patients. Les autres signes ou symptômes peuvent inclure : nausées, vomissements, douleur, céphalées, toux, étourdissements, éruption cutanée, asthénie et hypertension. Les symptômes sont généralement d'intensité légère ou modérée, et se produisent rarement avec les perfusions subséquentes de trastuzumab. Les symptômes peuvent être traités avec un analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou l'acétaminophène, ou un antihistaminique comme la diphenhydramine (**voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'interruption de la perfusion a été rare. Certaines manifestations indésirables aux perfusions de trastuzumab, notamment la dyspnée, l'hypotension, la respiration sifflante, le bronchospasme, la tachycardie, la diminution de la saturation en oxygène et la détresse respiratoire, peuvent être graves et potentiellement mortelles (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Hématotoxicité

Dans un essai clinique comparatif mené avec répartition aléatoire sur le CSM (H0648g), l'hématotoxicité de grade 3 ou 4ii (selon l'OMS) a été observée chez 63 % des patientes traitées par le trastuzumab et

une association anthracycline-cyclophosphamide, comparativement à 62 % des patientes traitées par une association anthracycline-cyclophosphamide sans le trastuzumab. Il y a eu une augmentation de l'hématotoxicité de grade 3 ou 4 (OMS) chez les patientes traitées par l'association trastuzumab-paclitaxel, comparativement aux patientes ayant reçu seulement le paclitaxel (34 % vs 21 %).

Lors d'un essai comparatif mené avec répartition aléatoire auprès de patientes atteintes d'un CSM après la commercialisation, le taux d'hématotoxicité était plus élevé chez les patientes recevant le trastuzumab et le docétaxel que chez celles sous docétaxel seul (32 % vs 22 % de neutropénie de grade 3/4, selon les critères du NCI-CTC). L'incidence de neutropénie fébrile/état septique neutropénique était aussi plus élevée chez les patientes traitées par le trastuzumab et docétaxel que chez celles traitées uniquement par le docétaxel (23 % vs 17 %, voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

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

Anémie et leucopénie

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

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

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

Dans l'étude N9831, l'incidence d'anémie de grade 3 à 5 était comparable entre les groupes trastuzumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule (0,2 % vs 0,0 %). L'incidence de leucopénie de grade 3 à 5 était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (8,5 % vs 7,7 %).

Dans l'étude BCIRG006, l'incidence d'anémie de grade 3 ou 4 selon la classification NCI-CTC v. 2.0 était comparable entre le groupe AC-T (4,4 %) et le groupe AC-TH (4,9 %). Le groupe TCH avait une plus grande incidence d'anémie de grade 3 ou 4 (8,3 %), comme on peut s'y attendre en raison du profil de toxicité connu du carboplatine. L'incidence de leucopénie de grade 3 ou 4 selon la classification NCI-CTC v 2.0 (52,7 % AC-T, 61,5 % AC-TH et 49,9 % TCH) était semblable chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie et celles du groupe chimiothérapie seule.

Thrombopénie

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

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

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

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

Neutropénie

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

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

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

Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de neutropénie fébrile selon la classification NCI-CTC v. 2.0 (10,9 % dans le groupe AC→TH, 9,6 % dans le groupe TCH et 9,3 % dans le groupe AC→T) était comparable entre les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie et celles du groupe chimiothérapie seule. L'incidence de neutropénie de grade 3 ou 4 selon la classification NCI-CTC v. 2.0 (72,5 % dans le groupe AC→TH, 67,0 % dans le groupe TCH et 64,6 % dans le groupe AC→T) était comparable entre les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie et celles du groupe chimiothérapie seule.

Infection

Dans trois études sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence d'infection était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe

chimiothérapie seule (HERA : 29 % vs 12 %; B-31 : 32 % AC→TH vs 28 % AC→T; N9831 : 7,3 % AC→TH vs 4,7 % AC→T).

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

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

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

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

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

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

L'incidence de manifestations pulmonaires dans l'analyse originale pour les études sur le traitement adjuvant (16,1 % vs 7,8 % dans l'étude B-31 et 4,1 % vs 1,4 % dans l'étude N9831) était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule. La manifestation pulmonaire la plus fréquente était la dyspnée. La majorité de ces manifestations étaient d'intensité légère ou modérée. On a signalé une manifestation pulmonaire mortelle chez 4 patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie. Une seule de ces patientes a effectivement reçu le trastuzumab. La cause du décès chez ces 4 patientes était l'arrêt cardio-respiratoire, la bronchopneumonie, l'insuffisance respiratoire et la pneumonie accompagnée de fièvre neutropénique. On a signalé une pneumonite/des infiltrats pulmonaires chez 20 patientes ayant participé à un des essais sur le traitement adjuvant. Douze de ces 20 patientes avaient reçu le trastuzumab + chimiothérapie. L'étiologie de la pneumonite/des infiltrats pulmonaires était l'hypersensibilité possible/réaction d'inflammation (n = 4), la pneumonie (n = 5), la toxicité attribuable aux radiations (n = 1) et une étiologie inconnue (n = 2).

Dans la plus récente mise à jour de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 (suivi médian de 8,1 ans pour le groupe sous AC→TH et 8,5 ans pour le groupe sous AC→T), les incidences de manifestations indésirables de nature pulmonaire signalées dans l'étude B-31 étaient de 17,5 % dans le groupe AC→T + H et de 8,5 % dans le groupe AC→T. De même, les incidences de manifestations indésirables de nature pulmonaire signalées dans l'étude N9831 étaient de 4,0 % dans l'étude AC→T + H et de 1,7 % dans le groupe AC→T. Ces résultats confirment les résultats de l'analyse originale, qui avait montré un taux supérieur de manifestations pulmonaires chez les patientes traitées par le trastuzumab.

La dyspnée est restée la manifestation indésirable pulmonaire la plus fréquente signalée dans les deux études. La dyspnée peut être une conséquence de la dysfonction ventriculaire gauche cardiaque.

La pneumonite/les infiltrats pulmonaires ont été signalés chez 26 patientes des deux études (7 ans dans l'étude B-31, 18 dans l'étude N9831), 17 d'entre elles faisant partie du groupe AC→T + H. Les sept patientes de l'étude B-31 étaient dans le groupe AC→T + H et dix des patientes de l'étude N9831 étaient dans le groupe AC→T + H. Huit patientes ont présenté cette manifestation indésirable dans le groupe AC→T de l'étude N9831. Dans l'étude BCIRG006, l'incidence de réactions allergiques selon la classification NCI-CTC v. 2.0 était de 9,4 %, de 12,3 % et de 14,9 % dans les groupes AC→T, AC→TH et TCH, respectivement.

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

Durant la période suivant la commercialisation, de sévères réactions à la perfusion, manifestations pulmonaires et réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie) ont été signalées. Elles comprennent : anaphylaxie, œdème de Quincke, bronchospasme, hypotension, hypoxie, dyspnée, infiltrations pulmonaires, épanchement pleural, œdème pulmonaire non cardiogénique et syndrome de détresse respiratoire aiguë (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Thrombose/embolie

Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de thrombose/embolie tous grades confondus selon la classification NCI-CTC v 2.0 était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab en association avec le docétaxel et le carboplatine (TCH) (3,2 %), comparativement au groupe AC→TH (2,0 %) et AC→T (1,7 %). L'incidence de thrombose/embolie, de grade 3 (thrombose veineuse profonde, nécessitant un anticoagulant) et de grade 4 (manifestations emboliques y compris embolie pulmonaire) combinés, était supérieure dans le groupe trastuzumab en association avec le docétaxel et le carboplatine (TCH) (2,7 %), comparativement aux groupes AC→TH (1,8 %) et AC→T (1,5 %).

Dans l'étude B-31, on a signalé une thrombose/embolie (tous grades confondus) chez 3,8 % des patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie vs 2,7 % des patientes du groupe chimiothérapie seule. Dans l'étude N9831, on a signalé une thrombose/embolie (tous grades confondus) chez 1,9 % des patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie vs 2,9 % de celles du groupe chimiothérapie seule.

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

Diarrhée

Chez les femmes recevant un traitement adjuvant contre le cancer du sein, l'incidence de diarrhée de grade 3-5 selon la classification NCI-CTC (v. 2.0) (2,5 % vs 2,6 % [B-31]), de diarrhée de grade 3-5 selon la classification NCI-CTC (3,4 % vs 0,7 % [N9831]) et de diarrhée de grade 1-4 (7 % vs 1 % [HERA]) était supérieure chez les patientes recevant le trastuzumab, comparativement aux témoins. Dans l'étude BCIRG006, l'incidence de diarrhée de grade 3-4 [5,6 % AC-TH, 5,4 % TCH vs 3,1 % AC-T] et de grade 1-4 était supérieure [51 % AC-TH, 63 % TCH vs 43 % AC-T] chez les femmes recevant le trastuzumab.

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

Dans l'étude ToGA, 109 patients (37 %) du groupe de traitement à base du trastuzumab, comparativement à 80 patients (28 %) du groupe témoin, ont présenté une diarrhée, quel qu'en soit le grade. Selon les critères de gravité CTCAE du NCI (v. 3.0), le pourcentage de patients ayant présenté une diarrhée de grade ≥ 3 était de 4 % dans le groupe FP et de 9 % dans le groupe FP+H.

Toxicité hépatique et rénale

Dans un essai clinique comparatif mené avec répartition aléatoire auprès de femmes atteintes de CSM, l'incidence d'hépatotoxicité de grade 3 ou 4ⁱⁱⁱ (selon l'OMS) a été de 6 % chez les patientes traitées par le trastuzumab plus anthracycline et cyclophosphamide, comparativement à 8 % dans le groupe anthracycline-cyclophosphamide sans le trastuzumab. L'hépatotoxicité a été moins fréquente avec l'association le trastuzumab-paclitaxel qu'avec le paclitaxel (7 % vs 15 %).

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

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

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

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

Les fréquences d'augmentation de grade 3-4 de la créatinine sérique signalée dans chaque étude sont indiquées, par traitement, au **tableau 22**.

Tableau 22 – Fréquence des augmentations de grade 3-4 de la créatinine sérique dans les études sur le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce

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

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

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

Troubles hématologiques et lymphatiques

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

Tableau 23 – Troubles hématologiques et lymphatiques : manifestations indésirables de grade ≥ 3 le plus souvent signalées (taux d'incidence ≥ 1 %)

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Cancer du sein au stade précoce

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

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

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

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

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

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

Coagulation : coagulation – autre, temps de prothrombine

Symptômes constitutionnels : symptômes constitutionnels – autre, frissons*, perte de poids

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

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

Gastro-intestinal : colite, ulcère duodénal, dysphagie, dysphagie – œsophagienne, flatulences, ulcère gastrique, gastrite, sécheresse buccale, mucosite postradique, pancréatite, proctite, modifications des glandes salivaires, trouble de l'odorat

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

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

Infection/neutropénie fébrile : infection liée au cathéter

Lymphatique : lymphatique – autre

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

Musculo-squelettique : arthrite, faiblesse musculaire, ostéonécrose

Neurologie : arachnoïdite/méningisme/radiculite, ischémie vasculaire cérébral touchant le SNC*, confusion, trouble cognitif/problèmes d'apprentissage, délire, niveau de conscience diminué, mouvements extrapyramidaux/involontaires, agitation, leucoencéphalopathie, perte de mémoire, neurologique – autre, neuropathie – crânienne, trouble de la personnalité/du comportement, crises épileptiques, altération du langage, tremblements, vertiges

Non codé : terme brut inconnu

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

Douleur : dysménorrhée, dyspareunie, douleur à l'oreille (otalgie), douleur postradique, douleur pelvienne, douleur pleurétique, rectale ou péirectale (proctalgie), douleur tumorale

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

Morbidité postradique : radiothérapie – autre

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

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

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

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

Audition/ouïe : oreille interne/ouïe

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

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

Cardiovasculaire (général) : circulatoire ou cardiaque – autre, hypotension, épanchement péricardique/péricardite, phlébite (superficielle), ischémie artérielle viscérale (non myocardique)
Symptômes constitutionnels : fièvre (en l'absence de neutropénie), frissons, gain de poids, perte de poids

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

Endocrinien : endocrinien – autre, hypothyroïdie, syndrome d'antidiurèse inappropriée

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

Hémorragie : hémorragie/saignements touchant le SNC, hémorragie/saignement avec thrombopénie

Hépatique : ASAT, ALAT

Lymphatique : lymphatique*

Métabolique/laboratoire : hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie

Musculo-squelettique : arthrite

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

Oculaire/visuel : conjonctivite

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

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

Rénal/génito-urinaire : dysurie (miction douloureuse), fistule ou fistule génito-urinaire, insuffisance rénale, rénal/génito-urinaire – autre, mictions fréquentes/urgence mictionnelle

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

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

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

Allergie/immunologie : vascularite

Audition/ouïe : conduit auditif externe

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

Cardiovasculaire (général) : ischémie vasculaire cérébral touchant le SNC, hypertension, hypotension, phlébite (superficielle), thrombose/embolie, cardiaque – ischémie /infarctus, œdème, myocardite

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

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

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

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

Hépatique : phosphatase alcaline, bilirubine, GGT (gammaglutamyl transpeptidase), douleur hépatique, hypoalbuminémie, ASAT, ALAT

Endocrinien : traits cushingoïdes (p. ex., faciès lunaire avec ou sans bosse de bison, obésité abdominale, vergetures), hypothyroïdie

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

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

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

Oculaire/visuel : cataracte, glaucome, oreille moyenne/audition, vision – vision double (diplopie), vision – points lumineux/corps flottants, vision – cécité nocturne (nyctalopie), vision – photophobie

Douleur : dysménorrhée, dyspareunie, douleur postradique, douleur pelvienne, douleur pleurétique, douleur rectale ou périmrectale (proctalgie), douleur thoracique (non cardiaque et non pleurétique)

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

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

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

Organisme entier : distension abdominale, douleur abdominale, abcès, réaction d'aggravation, réaction allergique, ascites, asthénie, odeur corporelle, cellulite, douleur thoracique sous le sternum, frissons, troubles du collagène, granulome, halitose, céphalées, hernie, altération des taux hormonaux, hydrocéphalie, hypothermie, trouble du système immunitaire, infection, infection fongique, infection parasitaire, œdème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, anomalies des épreuves de laboratoire, malaise, trouble des muqueuses, rigidité du cou, nécrose, néoplasie, douleur pelvienne, péritonite, réaction de photosensibilité, lésion attribuable aux radiations, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, infection virale

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

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

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

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

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

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

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

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

Appareil respiratoire : asthme, atélectasie, bronchite, augmentation de la toux, dyspnée, hémoptysie, hoquet, hyperventilation, hypoxie, laryngisme, laryngite, œdème laryngé, trouble pulmonaire, œdème pulmonaire, fibrose pulmonaire, trouble pleural, pneumonie, pneumothorax, trouble respiratoire, augmentation des expectorations, réaction au point d'application

Peau et annexes cutanées : peau sèche, eczéma, érythème multiforme, dermatite exfoliative, dermatite fongique, furonculose, trouble des cheveux, zona, hirsutisme, ichtyose, érythème maculo-papuleux, psoriasis, érythème pustuleux, néoplasie cutanée bénigne, carcinome cutané, changement de couleur de la peau, granulome cutané, hypertrophie cutanée, nodule cutané, ulcère cutané, transpiration, érythème vésiculobulleux

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

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

utérine, néoplasie utérine, hémorragie vaginale, candidose vaginale, vaginite, trouble vulvo-vaginal, vulvo-vaginite

Cancer gastrique métastatique (CGM)

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

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

Troubles oculaires : sécheresse oculaire

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale basse, hémorragie des hémorroïdes, gonflement des lèvres, pancréatite aiguë

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

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

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

Épreuves de laboratoire : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de lactico-déshydrogénase, augmentation du taux sanguin de potassium, diminution de la tension artérielle, diminution de la fraction d'éjection, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, augmentation des transaminases, diminution de la numération des globules blancs

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

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, gonflement articulaire

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

Troubles rénaux et urinaires : trouble rénal

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Tableau 24 – Manifestations indésirables survenues après la commercialisation

Appareil ou système	Manifestation indésirable
Infections et infestations	Cystite
	Sepsis neutropénique
Troubles hématologiques ou lymphatiques	Hypoprothrombinémie
	Thrombopénie immunitaire
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactoïde
	Réaction anaphylactique
	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale

Appareil ou système	Manifestation indésirable
Troubles oculaires	Madarosis
Troubles cardiaques	Choc cardiogène
	Tachycardie
	Épanchement péricardique
Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux	Bronchospasme
	Diminution de la saturation en oxygène
	Insuffisance respiratoire
	Maladie pulmonaire interstitielle
	Infiltration pulmonaire
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
	Détresse respiratoire
	Fibrose pulmonaire
	Hypoxie
	Œdème laryngé
Troubles hépatobiliaires	Lésion hépatocellulaire
Troubles rénaux et urinaires	Glomérulopathie
	Insuffisance rénale
Troubles pendant la grossesse, la période post-partum et périnatale	Hypoplasie pulmonaire
	Hypoplasie rénale
	Oligoamnios

Manifestations indésirables

Le **tableau 25** ci-dessous, décrit les manifestations indésirables signalées chez les patients ayant reçu le trastuzumab.

Tableau 25 – Manifestations indésirables

Appareil ou système	Manifestation indésirable
Infections et infestations	Méningite
	Bronchite
Troubles hématologiques et lymphatiques	Leucémie
Troubles du système nerveux	Trouble vasculaire cérébral
	Léthargie
	Coma
Troubles de l'oreille ou du labyrinthe	Vertiges
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hoquet
	Dyspnée d'effort
Troubles gastro-intestinaux	Gastrite
	Pancréatite
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Douleurs musculo-squelettiques
Troubles rénaux et urinaires	Dysurie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Douleur mammaire
Troubles généraux et au point d'administration	Gêne thoracique

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Toutefois, l'administration concomitante de paclitaxel et du trastuzumab a réduit de moitié la clairance du trastuzumab dans une étude sur des primates non humains. Lors d'une étude clinique, le taux sérique du trastuzumab semblait être multiplié par 1,5 lorsque le trastuzumab était administré avec du paclitaxel, mais cette constatation n'a pu être confirmée par une étude de pharmacocinétique de population (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique*).

Une étude de pharmacocinétique de population a été réalisée avec les données des études de phase I, II et III pour estimer la pharmacocinétique du trastuzumab à l'état d'équilibre chez des patients ayant reçu une dose d'attaque de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg. L'administration concomitante d'une chimiothérapie (soit anthracycline-cyclophosphamide, soit paclitaxel) ne semblait pas influencer sur la pharmacocinétique du trastuzumab. Les données des essais cliniques de phase III évoquent la possibilité d'une interaction médicamenteuse entre le trastuzumab et les chimiothérapies à base d'anthracycline. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune description du profil pharmacocinétique de la doxorubicine ou de l'épirubicine en présence de trastuzumab, ni de la nature exacte de l'interaction possible avec ces médicaments.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (obtenu par génie génétique) qui vise sélectivement le domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il s'agit d'un isotype IgG1 qui contient des régions charpentes humaines et les régions

CDR (régions déterminant la complémentarité) d'un anticorps anti-p185 HER2 murin qui se fixe à HER2 chez l'humain.

Le proto-oncogène HER2 (ou c-erbB2) code pour une protéine de type récepteur ayant une seule région transmembranaire et un poids moléculaire de 185 kDa, qui est structuralement apparentée au récepteur du facteur de croissance épidermique. On observe une surexpression de la protéine HER2 dans 25 à 30 % des cancers primitifs du sein. Les études sur le taux de positivité de HER2 dans le cancer gastrique (CG) au moyen de l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou l'hybridation in situ chromogène (CISH) ont montré une grande variation de positivité de HER2 allant de 6,8 % à 34,0 % pour IHC et de 7,1 % à 42,6 % pour l'analyse FISH. L'amplification du gène HER2 entraîne une augmentation de l'expression de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales, ce qui donne lieu à l'activation constitutive de la protéine HER2. Les études indiquent que les femmes dont la tumeur surexprime HER2 ont une survie sans maladie plus courte que les femmes qui ont une tumeur sans surexpression de HER2. On peut déterminer le niveau de surexpression de la protéine HER2 à l'aide d'une évaluation immunohistochimique de blocs de tissu tumoral fixé, de méthodes ELISA sur échantillons de tissu ou de sérum ou de la technique d'hybridation in situ sous marquage fluorescent. Note : Jusqu'à présent, seules les données obtenues par la méthode de coloration immunohistochimique sont applicables au traitement par le trastuzumab (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sélection des patients / tests diagnostiques**).

Les analyses in vitro et les études chez les animaux ont indiqué que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2.

Le trastuzumab est un médiateur de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). In vitro, l'ADCC induite par le trastuzumab (trastuzumab) vise les cellules cancéreuses surexprimant HER2 de préférence aux cellules cancéreuses qui ne surexpriment pas HER2.

10.3 Pharmacocinétique

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

Cancer du sein au stade précoce/cancer du sein métastatique

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

trastuzumab peut persister dans la circulation pendant 24 semaines environ (extrêmes : 22 et 28 semaines), valeur estimée en multipliant par 6 la demi-vie d'élimination terminale (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité*).

Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, à qui l'on a administré le trastuzumab (trastuzumab) à raison d'une dose d'attaque initiale de 8 mg/kg suivie de doses d'entretien de 6 mg/kg administrées à intervalles de trois semaines, on a observé l'atteinte d'un état d'équilibre (voir le tableau 26 ci-dessous). Les concentrations étaient comparables à celles signalées auparavant chez les patientes atteintes d'un CSM.

Tableau 26 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab chez les patientes traitées pendant un an (population échantillonnée de l'analyse de pharmacocinétique)

Paramètre de pharmacocinétique	Cycle 18 (trastuzumab pendant 1 an)
	Moyenne ± É.-T. (n)
$C_{\max}$ (µg/mL)	225 ± 30 (30)
Concentration – Jour 21* (µg/mL)	68,9 ± 14 (28)
Concentration – Jour 42 (µg/mL)	30,7 ± 14 (28)
ASC_{0-21j} (jour•µg/mL)	2260 ± 340 (28)
ASC_{0-42j} (jour•µg/mL)	3270 ± 560 (28)
Demi-vie (jours)	18,8 ± 7,2 (29)

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

Des concentrations mesurables du domaine extracellulaire circulant du récepteur HER2 (antigène soluble) sont présentes dans le sérum de certaines patientes dont la tumeur surexprime la protéine HER2. Les patientes dont le taux d'antigène soluble était plus élevé au départ avaient tendance à avoir un creux sérique plus faible de trastuzumab. Cependant, avec une administration hebdomadaire, le taux sérique cible de trastuzumab était atteint à la semaine 6 chez la plupart des femmes ayant un taux élevé d'antigène soluble. Les taux d'antigène soluble n'ont été déterminés qu'au début des essais cliniques. Par conséquent, les données disponibles étaient trop limitées pour permettre de caractériser de façon satisfaisante la relation entre la surexpression de HER2 et les taux sériques d'antigène soluble.

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

Cancer gastrique métastatique (CGM)

On a utilisé une méthode pharmacocinétique de population, à partir des données de l'étude de phase III ToGA (BO18255), pour estimer la pharmacocinétique à l'état d'équilibre chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique qui recevaient le trastuzumab aux trois semaines à raison d'une dose d'attaque de 8 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg aux trois semaines. Dans cette évaluation, la clairance typique du trastuzumab était de 0,378 L/jour, tandis que le volume de

distribution typique était de 3,91 L, avec une demi-vie à l'état d'équilibre correspondante de 12,2 jours. La valeur médiane prédite de l'ASC à l'état d'équilibre (sur une période de 3 semaines à l'état d'équilibre) est égale à 1030 mg•jour/L, la $C_{\max}$ médiane à l'état d'équilibre est égale à 128 mg/L tandis que les valeurs médianes de la $C_{\min}$ à l'état d'équilibre est égale à 23 mg/L. Les concentrations à l'état d'équilibre devraient être atteintes après 49 jours (quatre demi-vies à l'état d'équilibre) soit environ 7 semaines.

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

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

Populations particulières et états pathologiques

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les fioles non ouvertes de Trazimera doivent être réfrigérées (de 2 à 8 °C) jusqu'à la date de péremption indiquée sur chaque fiole. Trazimera doit être entreposé dans son emballage d'origine tant qu'il n'est pas utilisé.

Les fioles non ouvertes de Trazimera peuvent être retirées du réfrigérateur et conservées à une température pouvant atteindre 30 °C, pendant une seule période d'un maximum de 3 mois. Au bout de 3 mois, les fioles conservées dans ces conditions doivent être jetées. Un espace est prévu sur la boîte pour l'inscription de la date de mise au rebut.

La solution Trazimera reconstituée doit être conservée entre 2 et 8 °C.

- Si Trazimera est reconstitué avec de l'eau bactériostatique pour injection, jeter la solution inutilisée après 28 jours.
- Si Trazimera est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, jeter la solution inutilisée après 48 heures.

La solution reconstituée ne doit pas être congelée.

Les solutions pour perfusion intraveineuse peuvent être conservées dans des flacons de verre ou des sacs en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène, en polypropylène ou en copolymère d'acétate de vinyle-éthylène contenant du chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %). Si le produit est reconstitué avec de l'eau bactériostatique pour injection, les solutions pour perfusion intraveineuse sont stables pendant 24 heures à des températures ne dépassant pas 30 °C; si le produit est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, les solutions pour perfusion sont stables pendant 30 jours à une température se situant entre 2 et 8 °C et pendant 24 heures à des températures ne dépassant pas 30 °C.

Sur le plan microbiologique, la solution reconstituée à l'aide d'eau stérile pour injection et la solution pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. Le produit n'a pas été conçu pour être entreposé après dilution, à moins que la dilution ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, l'utilisateur est responsable d'assurer un délai et des conditions d'entreposage appropriés.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Élimination des seringues et des objets pointus

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

- Ne réutilisez jamais les aiguilles et seringues usagées.
- Placez toutes les aiguilles et seringues usagées dans un contenant pour objets pointus et tranchants (contenant jetable résistant à la perforation).
- Adhérez aux exigences de votre localité pour l'élimination du contenant lorsqu'il est plein.

Élimination des médicaments inutilisés ou périmés

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : trastuzumab

Nom chimique : anticorps monoclonal humanisé anti-HER2

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (récepteur HER2/neu). Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG1 qui possède 2 chaînes lourdes (H), comprenant chacune 449 acides aminés (sans le groupe COOH terminal de la lysine), et 2 chaînes légères (L) kappa, comprenant chacune 214 acides aminés, qui sont liées par des ponts disulfures pour former une molécule à 4 chaînes (H₂L₂) ayant un poids moléculaire d'environ 148 kilodaltons (kDa).

Formule de structure

Chaîne légère (L)

```
1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS 60
                                     |
61 RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP 120
                                     |
121 SDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLT 180
                                     |
181 LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC 214
```

Chaîne H

Chaîne lourde (H)

```
1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFINIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIIYPTNGYTRY 60
                                     |
61 ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS 120
                                     |
121 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS 180
                                     |
181 GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG 240
                                     |
241 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY 300
                                     |
301 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE 360
                                     |
361 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW 420
                                     |
421 QQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (K) 450
```

Chaîne L

Chaîne H

Caractéristiques du produit :

Trazimera est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) kappa, composé de deux chaînes lourdes (H pour *heavy*) identiques et de deux chaînes légères (L) identiques, liées par liaison covalente par quatre ponts disulfures inter-chaînes. Cet anticorps humanisé anti-HER2 est produit par un processus recombinant de culture de cellules ovariennes de hamster chinois. Trazimera (trastuzumab) vise sélectivement le domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), pour lequel il a une forte affinité.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études sur l'efficacité et l'innocuité

Plan et caractéristiques démographiques des études

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

- Étude B3271001 : étude menée à double insu avec groupes parallèles et répartition aléatoire, comportant l'administration d'une dose unique en vue de comparer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'immunogénicité de Trazimera à celles de Herceptin chez des hommes en bonne santé.
- Étude B3271002 : étude à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et agent de comparaison actif visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de Trazimera et de Herceptin, administrés en association avec le paclitaxel, dans le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+.
- Étude B3271004 : étude de confirmation comparant la pharmacocinétique et l'innocuité (ainsi que l'efficacité en tant que paramètre d'évaluation secondaire) de Trazimera et de Herceptin, administrés en association avec le docétaxel et le carboplatine, dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2+ au stade précoce.

Un aperçu des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients participants pour chacune des études cliniques est présenté dans le **tableau 27**.

Tableau 27 – Résumé de la méthodologie des essais et des données démographiques sur les patients

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
B3271001	Étude menée à double insu avec trois groupes parallèles et répartition aléatoire, comparant la pharmacocinétique de Trazimera, du trastuzumab-US et du trastuzumab-EU après l'administration d'une dose unique chez des hommes volontaires en bonne santé.	Trazimera : 6 mg/kg en perfusion i.v. de 90 minutes.	105	Trazimera 34,5 (18-55)	Homme
		Trastuzumab-EU : 6 mg/kg en perfusion i.v. de 90 minutes.		Trastuzumab-EU 36,1 (21-55)	
		Trastuzumab-US : 6 mg/kg en perfusion i.v. de 90 minutes.		Trastuzumab-US 35,3 (21-53)	

Tableau 27 – Résumé de la méthodologie des essais et des données démographiques sur les patients

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
B3271002	Étude menée à double insu et à répartition aléatoire comparant l'association Trazimera/paclitaxel à celle de trastuzumab-EU/paclitaxel en traitement de première intention chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+.	<u>Trazimera</u> Voie : i.v.; Posologie : dose de charge : 4 mg/kg; dose hebdomadaire suivante : 2 mg/kg jusqu'à la semaine 33, puis la posologie pouvait être modifiée comme suit : 6 mg/kg toutes les 3 semaines après l'arrêt du paclitaxel.	707	Trazimera 54,0 (19-80)	Femme

Tableau 27 – Résumé de la méthodologie des essais et des données démographiques sur les patients

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
		Trastuzumab-EU Voie : intraveineuse; Posologie : dose de charge : 4 mg/kg; dose hebdomadaire suivante : 2 mg/kg jusqu'à la semaine 33, puis la posologie pouvait être modifiée comme suit : 6 mg/kg toutes les 3 semaines après l'arrêt du paclitaxel.		Trastuzumab-EU 54,1 (25-85)	

Tableau 27 – Résumé de la méthodologie des essais et des données démographiques sur les patients

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
B3271004	Essai clinique mené à double insu et à répartition aléatoire comparant la pharmacocinétique, l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de l'association Trazimera/docétaxel/carboplatine à celles de l'association trastuzumab-EU/docétaxel/carboplatine comme traitement néoadjuvant chez des patients présentant un cancer du sein HER2+ opérable.	Trazimera Voie : intraveineuse; Posologie : dose de charge : 8 mg/kg; posologie subséquente (toutes les 3 semaines) : 6 mg/kg. Administration du docétaxel et du carboplatine toutes les 3 semaines (p. ex., cycle de 21 jours), pour un total de 6 cycles de traitement	226	Trazimera 54,0 (26-77)	Femme

Tableau 27 – Résumé de la méthodologie des essais et des données démographiques sur les patients

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
		Trastuzumab-EU Voie : intraveineuse; Posologie : dose de charge : 8 mg/kg; posologie subséquente [toutes les 3 semaines] : 6 mg/kg. Administration du docétaxel et du carboplatine toutes les 3 semaines (p. ex., cycle de 21 jours), pour un total de 6 cycles de traitement		Trastuzumab-EU 51,2 (24-79)	

L'étude comparative B3271002, qui portait sur l'efficacité et l'innocuité, visait à écarter la présence de différences d'importance clinique entre Trazimera et le trastuzumab-EU. Elle regroupait des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique objectivé sur le plan histologique qui n'avaient jamais reçu de traitement systémique pour leur maladie métastatique, affichaient une amplification du gène HER2 confirmée au moyen de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou une surexpression de la protéine HER2 définie par un score IHC 3+ ou un score IHC 2+ confirmé par un résultat positif à l'analyse FISH. Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les groupes Trazimera et trastuzumab-EU. Le paramètre d'évaluation principal de cette étude était le taux de réponse objective (TRO), défini comme le pourcentage de patients dans chaque groupe de traitement qui obtiennent une réponse complète (RC) ou partielle (RP), à la 25^e semaine de l'étude (intervalle de ± 14 jours), laquelle est ensuite confirmée à la 33^e semaine.

14.2 Résultats des études

Voir 14.3 Études de biodisponibilité comparatives.

Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité

Efficacité

Étude B3271002

Le **tableau 28** présente les résultats relatifs au paramètre principal.

Tableau 28 – Résultats de l'analyse des taux de réponse objective tirés des évaluations radiologiques effectuées dans un laboratoire central – Population en ITT (étude B3271002)

	Trazimera (N = 352)	Trastuzumab-EU (N = 355)	Estimation du rapport des risques instantanés ^a (IC à 95 %)
Taux de réponse objective			
n (%)	220 (62,5)	236 (66,5)	0,940
(IC à 95 %)	(57,2; 67,6)	(61,3; 71,4)	(0,842; 1,049) ^b

Abréviations : IC = intervalle de confiance; EU = Union européenne; ITT = intention de traiter; n/N = nombre de patientes avec une réponse objective/nombre total de patientes.

^a Le rapport des risques instantanés et l'IC à 95 % associé étaient fondés sur la méthode proposée par Miettinen et Nurminen.

^b La marge d'équivalence prédéfinie allait de 0,80 à 1,25.

Innocuité

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

14.3.1 Pharmacocinétique

Étude B3271001

Comme l'illustre la comparaison des paramètres pharmacocinétiques de Trazimera et du trastuzumab-EU, les critères de comparabilité en matière de C_{max} et d' ASC_T ont été atteints. L'estimation ponctuelle de la C_{max} s'est chiffrée à 91,5 %, et les intervalles de confiance (IC) à 90 % des moyennes géométriques de l' ASC_T se situaient à l'intérieur des marges prédéfinies, qui vont de 80 à 125 % (**tableau 29**).

Tableau 29 – Analyses des paramètres pharmacocinétiques (à partir des données mesurées) – Étude B3271001

Trastuzumab À partir des données mesurées Moyennes géométriques ajustées Moyenne arithmétique (CV [%])*				
Paramètre	Test	Référence	Rapport (traitement à l'étude/traitement de référence) des moyennes géométriques ajustées (%)	Intervalle de confiance à 90 % pour le rapport ^a
	Trazimera	Trastuzumab-EU		
ASC_T ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	35 210	38 000	92,66	(86,44; 99,34)
ASC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	36 650	39 770	92,15	(86,03; 98,69)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	157	171	91,49	(85,32; 98,09)
ASC_T ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)*	35 700 (18 %)	38 510 (17 %)		
ASC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)*	37 130 (17 %)	40 330 (17 %)		
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)*	158,8 (16 %)	174,0 (18 %)		
$t_{1/2}$ (h)*	213,1 (20 %)	219,6 (19 %)		
T_{max}	S. O.	S. O.	S. O.	

Abréviations : ASC_{inf} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à l'infini; ASC_T = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro au temps T; C_{max} = concentration maximale observée; IC = intervalle de confiance; $t_{1/2}$ = demi-vie; T_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max} ; EU = Union européenne

^a Les rapports (et les IC à 90 %) sont exprimés en pourcentages.

14.4 Immunogénicité

Étude B3271002

Lors de l'étude B3271002, l'immunogénicité de Trazimera et du trastuzumab-EU a été évaluée à l'aide d'échantillons sériques prélevés au départ, le jour 1 des cycles 3, 5 et 8, puis tous les 3 cycles par la suite, ainsi qu'à la visite de fin de traitement. On a d'abord procédé au dépistage des AAM dirigés contre le médicament reçu dans tous les échantillons sériques. Ensuite, les échantillons dont le résultat était positif pour les AAM ont été soumis à un test de réactivité croisée des AAM et au dépistage des AcN,

alors que les échantillons dont le résultat était négatif pour les AAM ont été classés comme étant négatifs pour la réactivité croisée des AAM ainsi que pour les AcN.

Parmi toutes les patientes ayant obtenu un résultat positif pour les AAM au moins une fois à un moment quelconque après le début de l'étude, peu importe le résultat obtenu au départ, 2 patientes ont obtenu un résultat positif pour les AAM pendant le traitement : 1 dans le groupe Trazimera et l'autre dans le groupe trastuzumab-EU. Le taux global d'AAM a été de 0,3% dans chaque groupe (1/349 et 1/353, respectivement). Les titres d'AAM étaient faibles dans les deux groupes à tous les points de mesure. Cela dit, au départ, 44 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (30 du groupe Trazimera et 14 du groupe trastuzumab-EU) étaient porteuses d'AAM. Parmi ces 44 patientes, 20 patientes du groupe Trazimera et 9 du groupe trastuzumab-EU présentaient un résultat positif au test de dépistage des AcN au départ. Par ailleurs, 41 des patientes porteuses d'AAM au début de l'étude ont été soumises à un test de dépistage des AAM après l'administration du traitement. Parmi ces dernières, 1 patiente du groupe Trazimera a obtenu un résultat positif aux tests de dépistage des AAM et des AcN, lors de la visite de fin de traitement. Les taux d'AAM observés avant le début de l'administration du médicament à l'étude pourraient être attribuables au taux d'environ 1 % de faux positifs associés au test de dépistage des AAM.

Ces résultats montrent une faible incidence d'immunogénicité pour Trazimera, qui se compare à celle du trastuzumab-EU.

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection des anticorps est fortement liée à la sensibilité et à la spécificité de l'épreuve de dosage.

14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence

Les études cliniques décrites ci-après sont celles qui ont porté sur HERCEPTIN, le médicament biologique de référence de TRAZIMERA :

Cancer du sein au stade précoce

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

- L'essai HERA était conçu pour comparer un traitement par le trastuzumab administré toutes les trois semaines, pendant un an, à l'observation chez des patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+ après une chirurgie, une chimiothérapie établie et une radiothérapie (le cas échéant).
- Les études NSABP B-31 et NCCTG N9831, qui englobent l'analyse conjointe, étaient conçues pour évaluer l'utilité clinique de l'association du traitement par le trastuzumab et du paclitaxel après une chimiothérapie AC chez des patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+ après une chirurgie. De plus, l'étude NCCTG N9831 évaluait l'ajout du trastuzumab de façon séquentielle après la chimiothérapie AC-paclitaxel chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+, après la chirurgie.
- L'étude BCIRG-006 était conçue pour évaluer l'association du trastuzumab au docétaxel après la chimiothérapie AC ou en association avec le docétaxel et le carboplatine chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+, après la chirurgie.

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

Les patientes admissibles dans les quatre études comprenaient des patientes présentant un adénocarcinome du sein non métastatique et opérable dont les tumeurs surexprimaient HER2 et qui présentaient une atteinte ganglionnaire ou aucune atteinte ganglionnaire, mais à risque élevé. Les définitions utilisées dans chaque protocole figurent au **tableau 30**.

Tableau 30 – Populations admissibles dans les études sur le cancer du sein au stade précoce, par catégorie TNM^a

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

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

Essai HERA

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

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

Les résultats de l'efficacité de l'essai HERA sont résumés au **tableau 31** (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce*, pour une description des données d'innocuité de l'essai HERA).

Tableau 31 – Résultats de l'efficacité à un an dans l'essai HERA : Résultats après un suivi médian de 12 mois* et de 8 ans**

Paramètre	Suivi médian de 12 mois		Suivi médian de 8 ans	
	Observation N = 1693	Trastuzumab sur 1 an N = 1693	Observation N = 1697***	Trastuzumab sur 1 an N = 1702***
Survie sans maladie (SSM)				
- Nombre de patientes avec manifestations	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Nombre de patientes sans manifestations	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Valeur <i>p</i> vs mise en observation	< 0,0001			
Rapport des risques instantanés vs mise en observation	0,54		0,76	
Intervalle de confiance ajusté (99,9 %)**	(0,38; 0,78)			

	Suivi médian de 12 mois		Suivi médian de 8 ans	
Paramètre	Observation N = 1693	Trastuzumab sur 1 an N = 1693	Observation N = 1697***	Trastuzumab sur 1 an N = 1702***
Survie sans récurrence				
- Nombre de patientes avec manifestations	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Nombre de patientes sans manifestations	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
- Rapport des risques instantanés vs mise en observation	0,51		0,73	
Survie sans maladie à distance				
- Nombre de patientes avec manifestations	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Nombre de patientes sans manifestations	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
- Rapport des risques instantanés vs mise en observation	0,50		0,76	
Survie globale (décès)				
- Nombre de patientes avec manifestations	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Nombre de patientes sans manifestations	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
- Rapport des risques instantanés vs mise en observation	0,75		0,76	

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

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

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

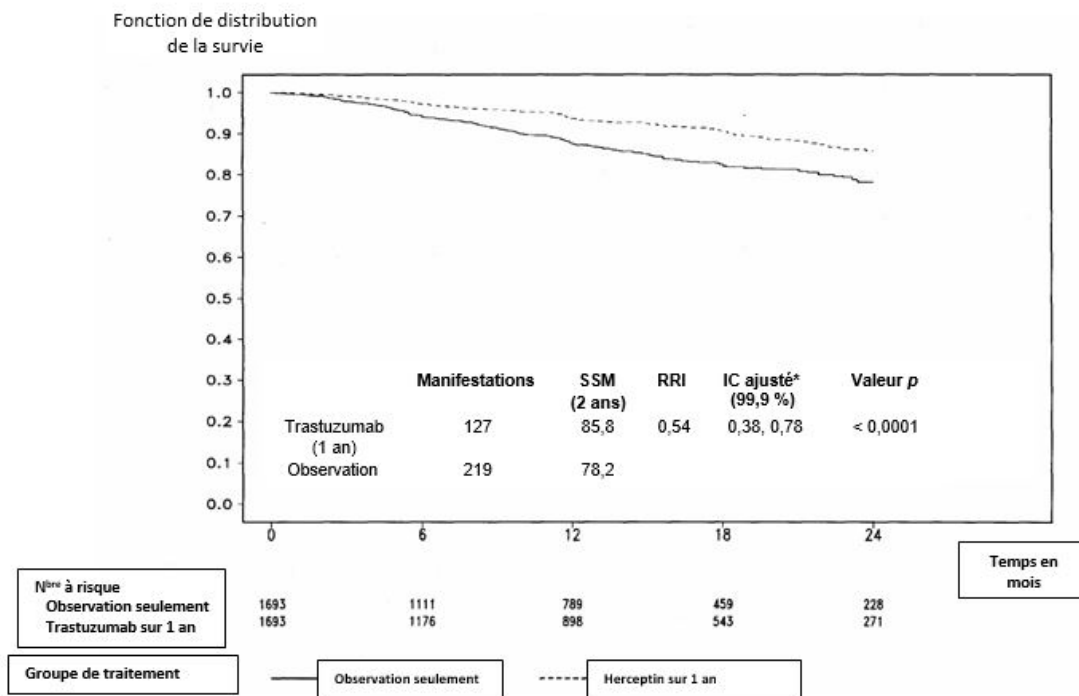
**** Intervalle de confiance ajusté (pour l'analyse provisoire et les deux comparaisons de chacun des groupes sous trastuzumab (pendant un an et pendant deux ans) par rapport au groupe sous observation), présenté afin de refléter le seuil de $p \leq 0,0010$ de la comparaison du traitement d'un an par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

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

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

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

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

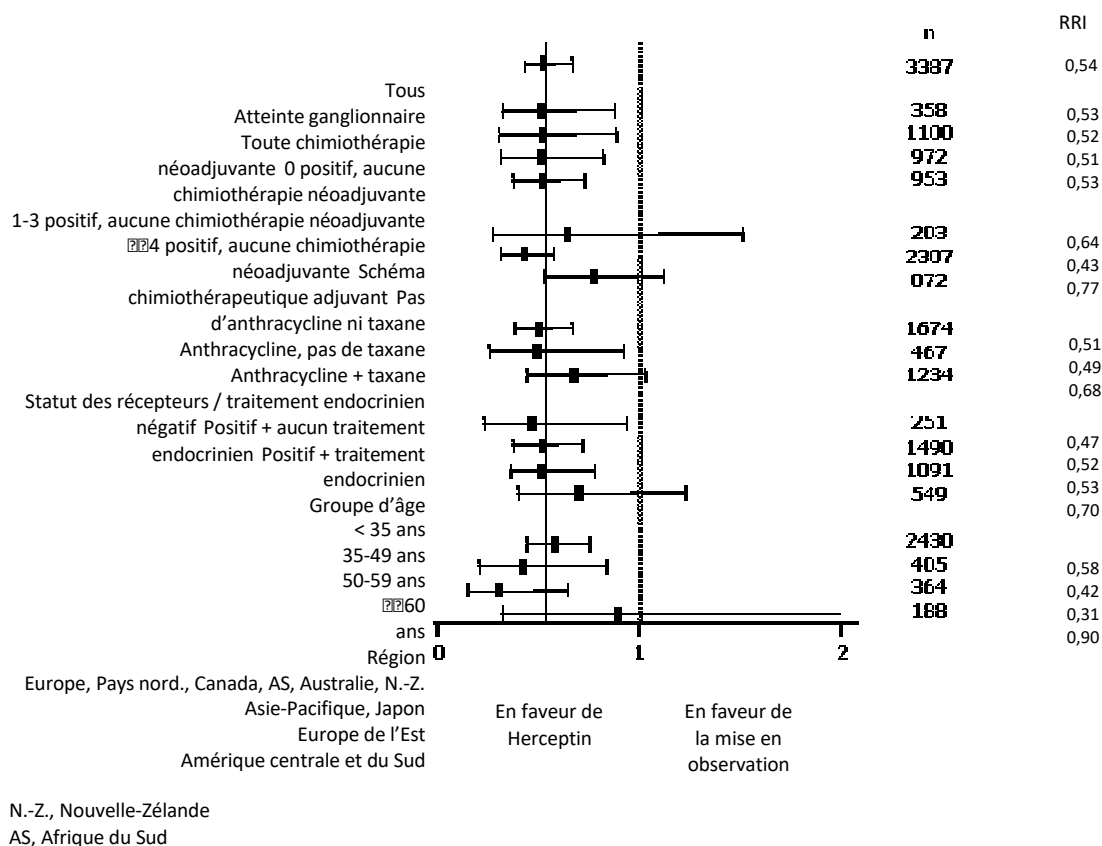


* Intervalle de confiance ajusté (pour l'analyse provisoire et les deux comparaisons de chacun des groupes sous trastuzumab (pendant un an et pendant deux ans) par rapport au groupe sous observation), présenté afin de refléter le seuil de $p \leq 0,0010$ de la comparaison du traitement d'un an par le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

Le bienfait sur la survie sans maladie a été constaté dans tous les sous-groupes analysés (**figure 2**).

Figure 2

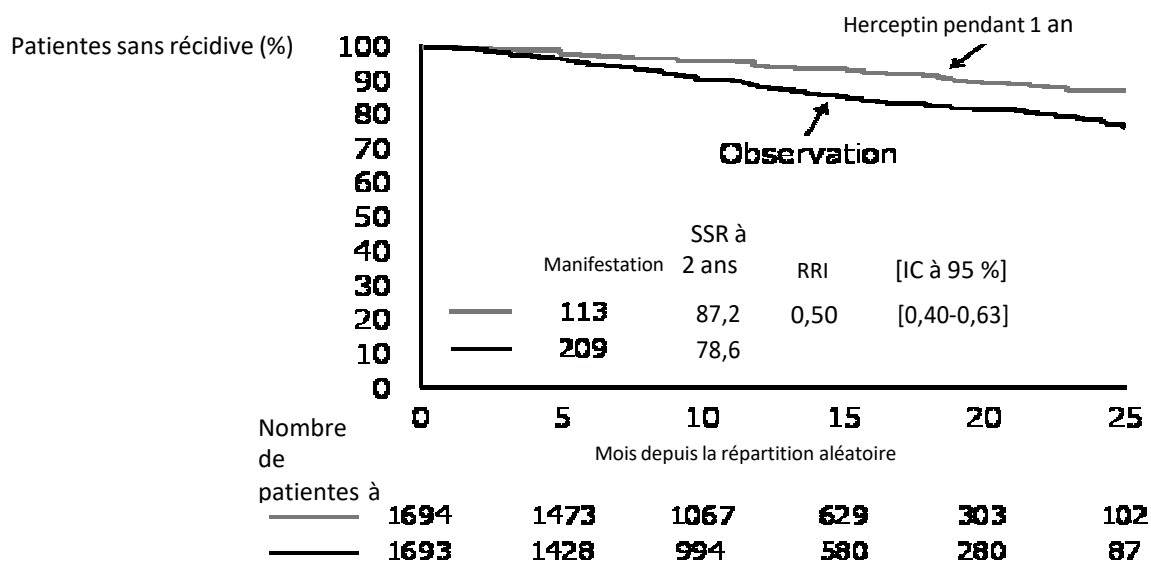
Risques relatifs et intervalles de confiance à 95 % pour la survie sans maladie, par sous-groupe (après un suivi médian de 12 mois)



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

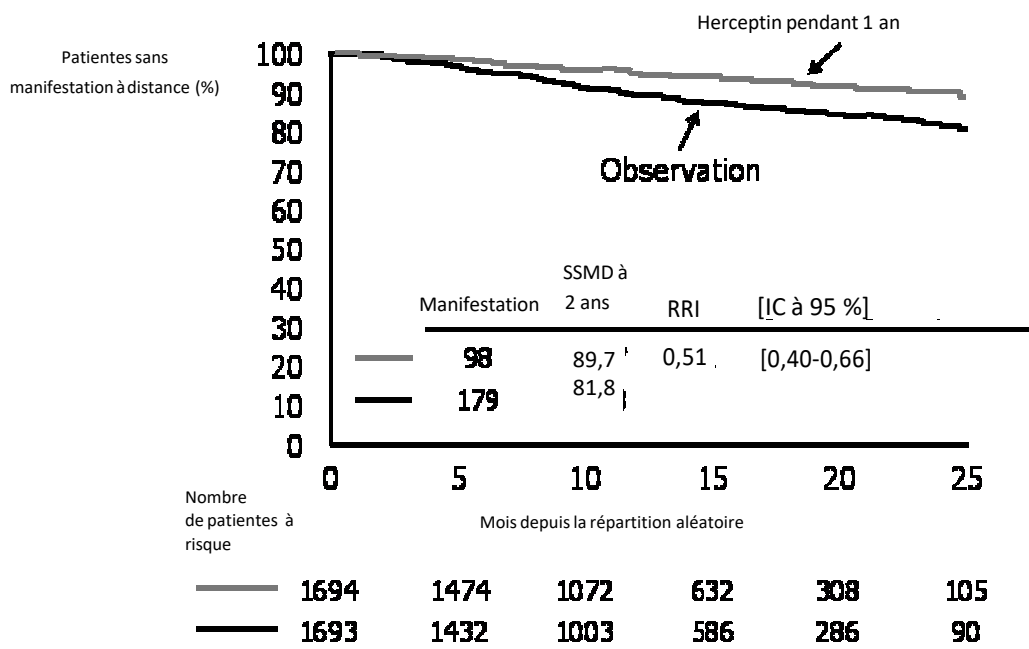
Vingt-et-une patientes (1,2 %) du groupe trastuzumab et 16 patientes (0,9 %) du groupe sous observation présentaient des métastases dans le SNC comme premier site de récive.

Figure 3
Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récive
(après un suivi médian de 12 mois)



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

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



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

Analyse conjointe : NSABP B-31 et NCCTG N9831

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

Au total, 3752 patientes étaient évaluable pour l'analyse de l'efficacité au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie. Pour les deux études combinées, le suivi médian à partir du moment de la répartition aléatoire était de 1,8 an pour le groupe recevant la chimiothérapie seule et de 2,0 ans pour le groupe recevant le trastuzumab et la chimiothérapie. Les résultats de l'efficacité sont présentés au **tableau 32** et à la **figure 5**. Pour le principal critère d'évaluation, la survie sans maladie, l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie a réduit le risque d'une première manifestation de 52 %. Voir les sections **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce**, pour un résumé des données d'innocuité de l'analyse conjointe.

Tableau 32 – Analyse conjointe – Résultats de l'efficacité des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie* (population en ITT)

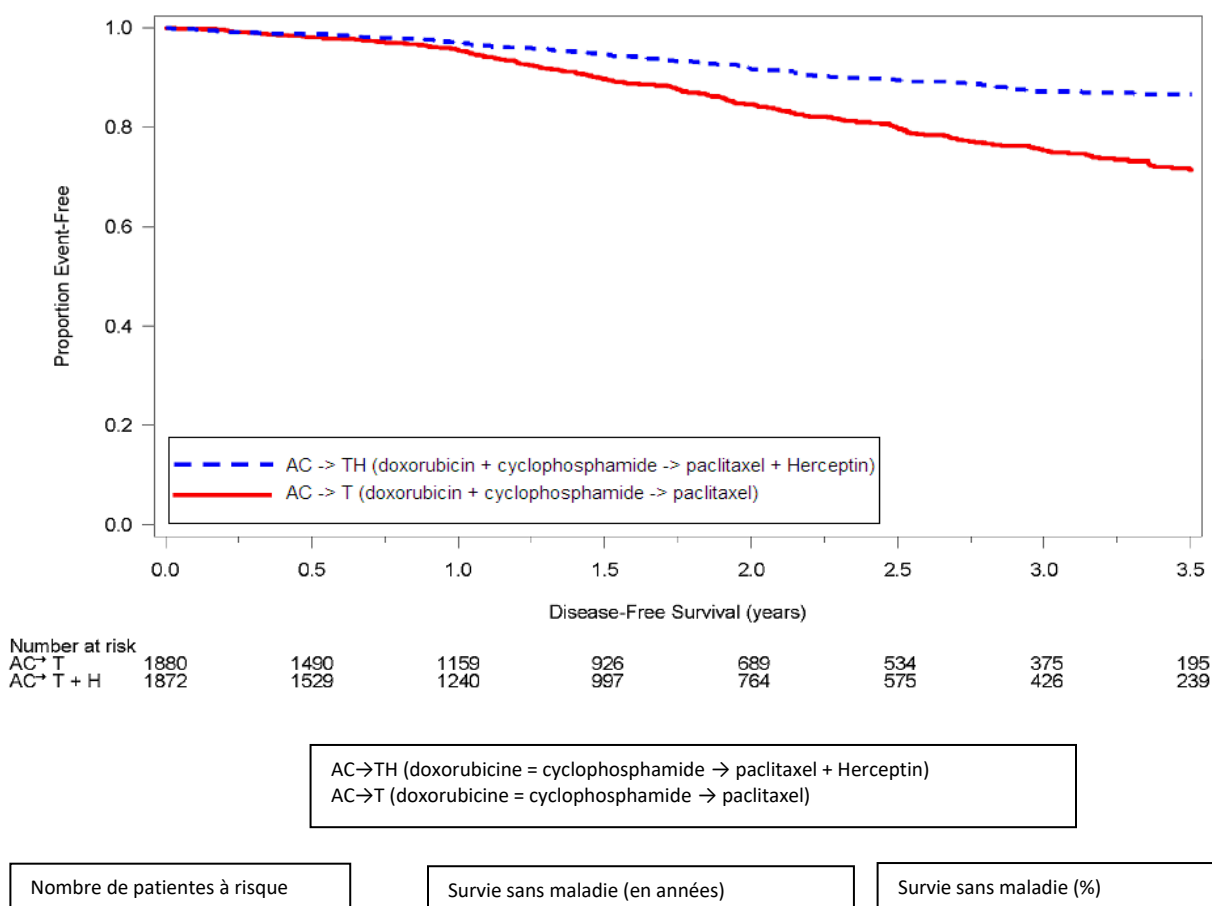
	AC→T ^a n = 1880	AC→T + Herceptin ^a n = 1872		
	Patientes ayant présenté une manifestation	Patientes ayant présenté une manifestation	RRI ^b (IC à 95 %)	Valeur p ^c
Survie sans maladie	261	133	0,48 (0,39; 0,59)	< 0,0001
Survie globale	92	62	0,67	n.s. ^d

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; IC = intervalle de confiance; T = paclitaxel; RRI = rapport des risques instantanés

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

- * Après un suivi médian de 1,8 an pour les patientes du groupe AC→T et de 2,0 ans pour les patientes du groupe AC→TH
- ^a Schémas utilisés dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 : doxorubicine + cyclophosphamide suivis du paclitaxel (AC→T) ou paclitaxel + Herceptin (AC→TH)
- ^b Rapport des risques instantanés estimé selon le modèle de régression de Cox après stratification en fonction de l'essai clinique, le schéma de paclitaxel prévu, le nombre de ganglions lymphatiques atteints et le statut des récepteurs hormonaux.
- ^c Test de Mantel-Haenszel stratifié.
- ^d n.s. = non significatif

Figure 5 – Durée de la survie sans maladie chez les patientes de l'analyse conjointe – études NSABP B-31 et NCCTG N9831



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

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

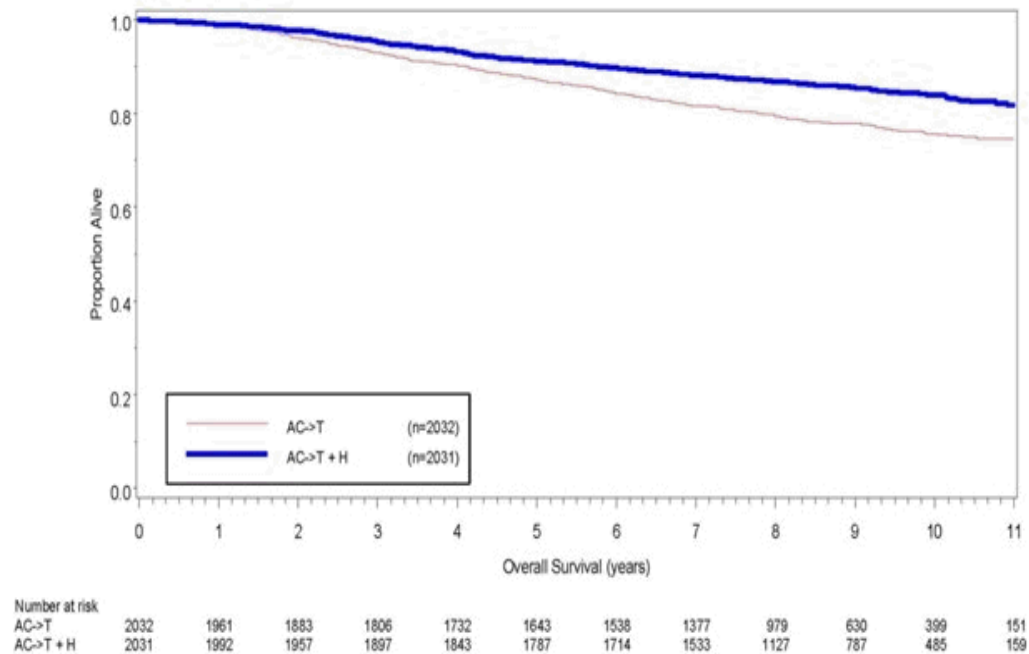
Les résultats finaux quant à la SG de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sont résumés au **tableau 33**.

Tableau 33 – Analyse finale de la survie globale de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831

	AC→T^a n = 2032	AC→T + H^a n = 2031		
	Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	Rapport des risques instantanés (IC à 95,1 %)	Valeur <i>p</i>
Survie globale	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	0,64 (0,55; 0,74)	< 0,0001

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

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



Proportion de survivantes
n = 2032
n = 2031
Survie globale (en années)
Nombre de patientes à risque

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

Étude BCIRG-006

Dans l'étude BCIRG006, les patientes étaient réparties aléatoirement (1:1:1) pour recevoir la doxorubicine et le cyclophosphamide suivis du docétaxel (AC→T), la doxorubicine et le cyclophosphamide suivis du docétaxel et du trastuzumab (AC→TH) ou le docétaxel et le carboplatine plus le trastuzumab (TCH). Le trastuzumab était administré une fois par semaine (dose initiale de 4 mg/kg suivie d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg) en concomitance avec soit T soit TC, puis toutes les 3 semaines (6 mg/kg) en monothérapie pendant un total de 52 semaines.

Le groupe AC→T a reçu la doxorubicine à 60 mg/m² par voie i.v. en association avec le cyclophosphamide à 600 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivis du docétaxel à 100 mg/m² sous forme de perfusion i.v. d'une heure toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.

Dans le groupe AC→TH, toutes les 3 semaines pendant quatre cycles, les patientes du groupe AC→TH recevaient 60 mg/m² de doxorubicine sous forme de bolus i.v. de 5 à 15 minutes, suivie de 600 mg/m² de cyclophosphamide par voie i.v. en bolus i.v. de 5 à 60 minutes. Trois semaines après le dernier

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

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

Le trastuzumab, administré en association avec le docétaxel et le carboplatine (TCH), est un schéma sans anthracycline et, par conséquent, l'étude BCIRG006 offrait la possibilité d'évaluer officiellement un schéma moins cardiotoxique dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce HER2+.

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

Les résultats de l'efficacité de l'étude BCIRG006, le principal critère d'évaluation (survie sans maladie) et le critère d'évaluation secondaire (survie globale) sont résumés dans les tableaux suivants :

Tableau 34 – Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG006 AC→T vs AC→TH

Paramètre	AC→T (N = 1073)	AC→TH (N = 1074)	Valeur <i>p</i> vs AC→T (Mantel- Haenszel)	Rapport des risques instantanés vs AC→T** (IC à 95 %)
Survie sans maladie Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	195	134	< 0,0001	0,61 (0,44; 0,85)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	80	49	***	0,58 (0,40; 0,83)

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

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

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

*** Critère d'évaluation secondaire

Tableau 35 – Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG006 AC→T vs TCH

Paramètre	AC→T (N = 1073)	TCH (N = 1074)	Valeur <i>p</i> vs AC→T (Mantel-Haenszel)	Rapport des risques instantanés vs AC→T** (IC à 95 %)
Survie sans maladie Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	195	145	0,0003	0,67 (0,49; 0,92)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	80	56	***	0,66 (0,47; 0,93)

AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab;

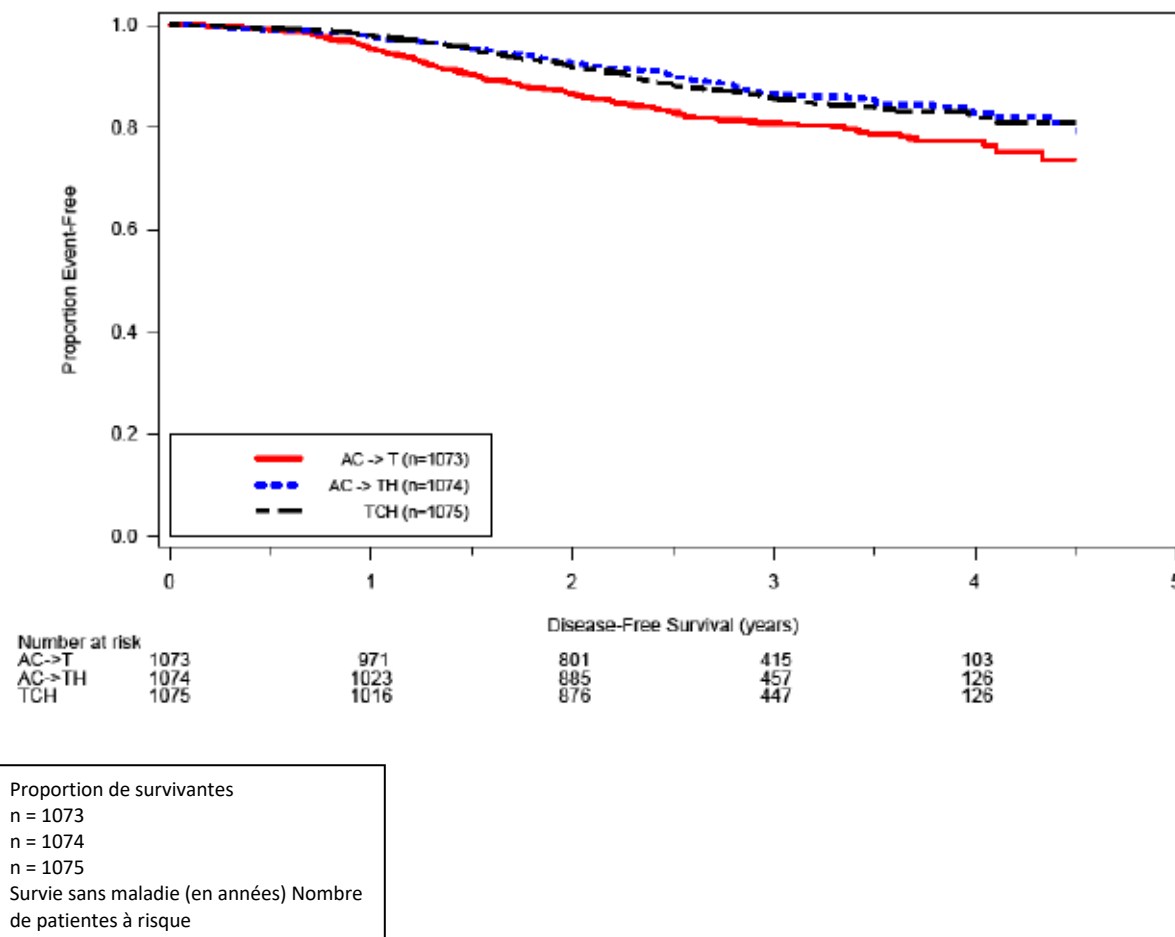
IC = intervalle de confiance

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

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

*** Critère d'évaluation secondaire

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



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

Cancer du sein métastatique (CSM)

L'innocuité et l'efficacité du trastuzumab ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, comparatif avec répartition aléatoire, réalisé chez 469 femmes atteintes d'un CSM avec surexpression de HER2 qui n'avaient pas reçu antérieurement de chimiothérapie pour leurs métastases. Le critère d'admissibilité était un degré de surexpression de 2+ ou 3+ (sur une échelle de 0 à 3+) démontré par l'évaluation immunohistochimique du tissu tumoral effectuée dans un laboratoire central. Les patientes admissibles ont été réparties aléatoirement dans deux groupes : chimiothérapie seule ou chimiothérapie plus le trastuzumab administré par voie intraveineuse à raison d'une dose d'attaque de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 2 mg/kg par semaine. Dans le cas des femmes qui avaient reçu une anthracycline comme chimiothérapie adjuvante, le protocole consistait en 175 mg/m² de paclitaxel durant 3 heures tous les 21 jours pendant au moins six cycles; pour les autres patientes, le protocole était une association anthracycline-cyclophosphamide (AC : 60

mg/m² de doxorubicine ou 75 mg/m² d'épirubicine plus 600 mg/m² de cyclophosphamide tous les 21 jours pendant six cycles). Les patientes sous paclitaxel (n = 188) étaient plus susceptibles que les patientes recevant un protocole AC (n = 281) d'afficher les conditions suivantes : facteurs pronostiques défavorables (cancer préménopausique, tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux [estrogènes et progestérone], atteinte ganglionnaire), traitement antérieur (chimiothérapie adjuvante, chimiothérapie myéloablative, radiothérapie) et intervalle sans maladie plus court.

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

Les résultats de l'étude sont présentés au **tableau 36**.

Tableau 36 – Efficacité en première intention dans les essais cliniques de phase III

	<i>Résultats combinés</i>		<i>Sous-groupe paclitaxel</i>		<i>Sous-groupe AC^a</i>	
	Trastuzumab + chimiothérapie (n = 235)	Chimiothérapie (n = 234)	Trastuzumab + paclitaxel (n = 92)	Paclitaxel (n = 96)	Trastuzumab + AC (n = 143)	AC (n = 138)
Critère d'efficacité primaire						
<i>Délai précédant la progression^{b,c}</i>						
Médiane (mois)	7,6	4,6	6,9	3,0	8,1	6,1
IC à 95 %	(7,0; 9,4)	(4,4; 5,4)	(5,3; 9,9)	(2,1; 4,3)	(7,3; 9,9)	(4,9; 7,1)
Valeur <i>p</i>	0,0001		0,0001		0,0003	
Critères d'efficacité secondaires						
<i>Taux de réponse global^b</i>						
Pourcentage	48	32	42	16	52	43
IC à 95 %	(42; 55)	(26; 38)	(32; 52)	(8; 23)	(44; 61)	(34; 51)
Valeur <i>p</i>	0,0002		< 0,0001		0,1038	
<i>Durée de la réponse^{b,c}</i>						
Médiane (mois)	9,3	5,9	11,0	4,4	9,1	6,5
IC à 95 %	(8,0; 11,0)	(5,5; 7,0)	(8,2; > 19,8)	(3,9; 5,3)	(7,2; 11,0)	(5,8; 8,0)
Valeur <i>p</i>	0,0001		0,0001		0,0025	
<i>Survie à un an^c</i>						
Sujets vivants (%)	78	67	72	60	83	72
Valeur <i>p</i>	0,0080		0,0975		0,0415	

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

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

^c Méthode de Kaplan-Meier

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

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

Cancer gastrique métastatique (CGM)

Étude ToGA (BO18255)

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

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

Tableau 37 – Résumé des données démographiques

	FP/cisplatine (FP) N = 290	Trastuzumab/FP/ cisplatine (H + FP) N = 294
Sexe		
Masculin	218 (75 %)	226 (77 %)
Féminin	72 (25 %)	68 (23 %)
Race		
Noire	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Blanche	105 (36 %)	115 (39 %)
Orientale	158 (54 %)	151 (51 %)
Autre	25 (9 %)	27 (9 %)
Âge (ans)		
Moyenne	58,5	59,4
É.-T.	11,22	10,75
Médiane	59,0	61,0

	FP/cisplatine (FP) N = 290	Trastuzumab/FP/ cisplatine (H + FP) N = 294
Min.-max.	21-82	23-83
Poids (kg)		
Moyenne	63,17	62,08
É.-T.	13,034	12,594
Médiane	60,30	61,45
Min.-max.	28,0-105,0	35,0-110,0
Taille (cm)		
Moyenne	166,4	166,3
É.-T.	8,85	8,26
Médiane	167,0	166,0
Min.-max.	128-190	146-198

Les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ToGA (BO18255) sont résumés aux **tableaux 37 à 39**. Les patients recrutés pour l'étude étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique HER2-positif inopérable au stade localement avancé ou récurrent ou métastatique n'ayant jamais été traités auparavant et non-candidats au traitement curatif. Le principal critère d'évaluation était la survie globale, définie comme le délai entre la date de la randomisation et le décès toutes causes confondues. Au moment de l'analyse, un total de 349 patients qui avaient été répartis au hasard étaient décédés : 182 patients (62,8 %) dans le groupe témoin et 167 (56,8 %) dans le groupe de traitement. La majorité des décès étaient attribuables à des manifestations liées au cancer sous-jacent.

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

Un an après la date limite de collecte des données cliniques pour la deuxième analyse provisoire des données définitives de l'efficacité et de l'innocuité, une mise à jour de l'analyse de la survie globale a montré que 446 patients étaient décédés : 225 patients (78 %) du groupe témoin et 221 (75 %) du groupe de traitement. La majorité des décès étaient attribuables à des manifestations liées au cancer sous-jacent. La durée de survie médiane était de 11,7 mois avec le schéma capécitabine/5-FU et cisplatine et de 13,1 mois avec le schéma trastuzumab + capécitabine/5-FU et cisplatine. Le risque de décès était réduit de 20 % (RRI de 0,80; IC répété [0,661-0,978]) chez les patients du groupe trastuzumab, comparativement à ceux du groupe capécitabine/5-FU et cisplatine (**tableau 38 et figure 8**).

Tableau 38 – Résumé des résultats de la survie globale dans l'étude BO18255 (série complète d'analyses)

Analyse	Survie globale, Nombre médian de mois		RRI IC***	Valeur <i>p</i>
	FP N = 290	(H + FP) N = 294		
2 ^e analyse provisoire de l'efficacité et de l'innocuité*	11,1	13,8	0,74 (0,573; 0,950)	0,0046
Mise à jour de l'analyse de la SG**	11,7	13,1	0,80 (0,661; 0,978)	0,0215

FP : fluoropyrimidine/cisplatine

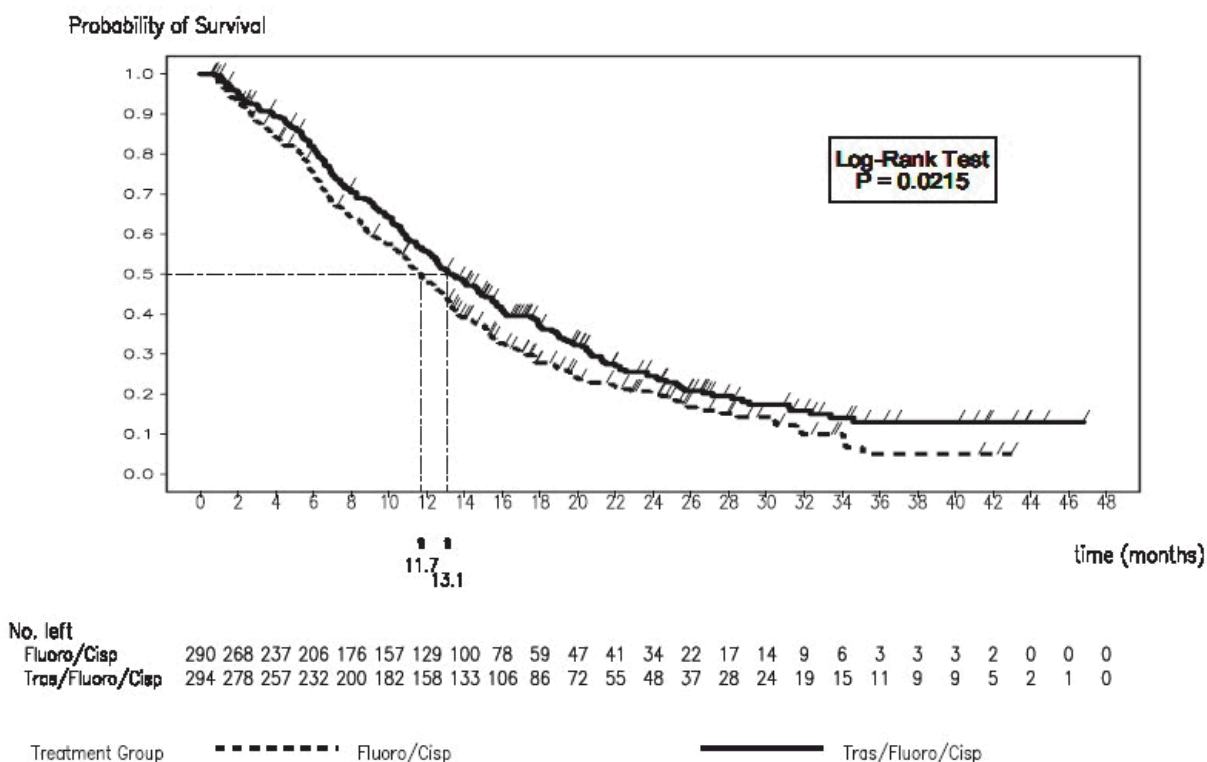
H + FP : trastuzumab + fluoropyrimidine/cisplatine

*Les résultats de la SG présentés à la première ligne du **tableau 38** sont les résultats de la deuxième analyse provisoire des données de l'efficacité (date limite de collecte des données clinique le 7 janvier 2009). Les résultats de la SG examinés par le comité indépendant de surveillance des données (CISD) pour la deuxième analyse provisoire, basés sur 348 décès, avaient dépassé la limite statistique définie au préalable de 0,0188 ($p = 0,0048$) et étaient le résultat définitif de l'étude ToGA (BO18255).

Les résultats de la SG présentés à la deuxième ligne du **tableau 38 sont les résultats de la mise à jour de l'analyse de la SG après la date limite de collecte des données pour la deuxième analyse provisoire des données définitives de l'efficacité et de l'innocuité.

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

Figure 8
Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale*



Probabilité de survie
Test Mantel-Haenzel
 $p = 0,0215$
Temps écoulé (en mois)
N^{bre} ayant survécu

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

Dans l'étude BO18255, les analyses par sous-groupes a posteriori indiquent qu'un effet positif du traitement était limité aux tumeurs ayant des taux plus élevés de protéine HER2 (IHC 2+/FISH+ et IHC 3+). Au moment de la deuxième analyse provisoire des données de l'efficacité et de l'innocuité, la survie globale médiane pour le groupe des patients ayant une forte expression de la protéine HER2 était de 11,8 mois vs 16 mois (RRI : 0,65; IC à 95 % : de 0,51 à 0,83) (**tableau 39**).

Tableau 39 – Résultats de la survie globale en fonction du statut HER2 – IHC 0, IHC 1+ vs IHC 3+, IHC 2+/FISH+ (ensemble d’analyse intégral)

Sous-groupe		FP			H + FP				
		Patients par groupe	N Manifestations	Délai médian	Patients par groupe	N Manifestations	Délai médian	RRI	IC à 95 % pour le RRI
Tous		290	182	11,1	294	167	13,8	0,74	[0,60; 0,91]
Résultats du statut HER2	FISH+/ IHC0 ou 1+	70	45	8,7	61	43	10,0	1,07	[0,70; 1,62]
	FISH- ou + ou aucun résultat/ IHC2+ ou 3+	218	136	11,8	228	120	16,0	0,65	[0,51; 0,83]

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

Tableau 40 – Analyse de la survie globale en fonction du traitement antérieur du cancer gastrique (ensemble d’analyse intégral)

	FP			H + FP			RRI ^a (IC à 95 %)
	Patients par groupe	Manifestations	SG médiane (mois)	Patients par groupe	Manifestations	SG médiane (mois)	
Tous	290	182	11,1	294	167	13,8	0,74 (0,60; 0,91)
Traitement antérieur du cancer gastrique							
Non	187	123	10,2	164	101	12,6	0,67 (0,51; 0,88)

	FP			H + FP			RRI ^a (IC à 95 %)
	Patients par groupe	Manifestations	SG médiane (mois)	Patients par groupe	Manifestations	SG médiane (mois)	
Oui	103	59	13,5	130	66	14,6	0,88 (0,62; 1,25)

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

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Médicament biologique de référence

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

Le trastuzumab est spécifique à l'endroit du récepteur p185HER2 humain et ne se fixe pas au récepteur murin correspondant (p185neu). Le profil de liaison aux tissus du singe in vitro a démontré que le singe est un modèle qui convient à des études de toxicité exhaustives.

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

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

Les résultats des études sur la toxicité aiguë portant sur le trastuzumab sont résumés au **tableau 41**.

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

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

Certains changements isolés dans le tracé de l'ECG, qui ne suivaient aucune tendance apparente, ont été observés après l'administration intraveineuse à des singes de doses multiples pouvant atteindre 25 mg/kg pendant 26 semaines. Voici un résumé des observations électrocardiographiques qui étaient statistiquement significatives dans cette étude, par rapport aux témoins. Chez les guenons, aux semaines 5 et 21, l'intervalle Q-T était de 0,22 seconde (véhicule : 0,18 seconde) pour la dose de 5 mg/kg. Il était de 0,23 seconde (véhicule : 0,18 seconde) pour la dose de 25 mg/kg. Chez les singes mâles, aux semaines 9 et 17, l'intervalle Q-T était de 0,16 seconde (véhicule : 0,21 seconde) pour la dose de 1 mg/kg. Il était de 0,04 seconde (véhicule : 0,03 seconde) pour la dose de 25 mg/kg. À la semaine 17, la fréquence cardiaque était respectivement de 145 et 160 battements/minute (véhicule : 183 battements/minute) pour les doses de 5 et 25 mg/kg. On n'a noté aucune différence statistiquement significative dans les valeurs électrocardiographiques chez les guenons aux semaines 9, 13, 17 et 26, ni chez les singes mâles aux semaines 5, 13, 21 et 26. Chez les singes mâles recevant 25 mg/kg, aux semaines 30 et 34 (période de récupération), la fréquence cardiaque était respectivement de 190 battements/minute (véhicule : 160 battements/minute) et de 180 battements/minute (véhicule : 200 battements/minute); tandis que l'intervalle Q-T était respectivement de 0,19 seconde (véhicule : 0,22 seconde) et de 0,23 seconde (véhicule : 0,19 seconde). Chez les guenons, aux semaines 30 et 34, la fréquence cardiaque était respectivement de 190 battements/minute (véhicule : 210 battements/minute) et de 140 battements/minute (véhicule : 180 battements/minute); tandis que l'intervalle Q-T était respectivement de 0,22 seconde (véhicule : 0,17 seconde) et de 0,26 seconde (véhicule : 0,21 seconde) pour la dose de 25 mg/kg.

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

Les résultats des études sur la toxicité de doses multiples de trastuzumab sont résumés au **tableau 42**.

Pouvoir mutagène : Le trastuzumab n'a été associé à aucun signe d'effet mutagène dans le test du micronoyau chez la souris, le test de mutation bactérienne et le test d'aberrations chromosomiques utilisant des lymphocytes humains. Ces études sont résumées au **tableau 43**.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Les résultats des études sur la reproduction effectuées chez des singes cynomolgus femelles recevant des injections intraveineuses quotidiennes de trastuzumab pendant 4 jours, puis deux injections par semaine pendant le reste du traitement, n'ont mis en évidence aucune modification des cycles œstraux ni du bilan des hormones sexuelles, aucun effet

embryotoxique et aucun effet tératogène liés au trastuzumab. La grossesse n'a pas semblé modifier l'exposition des mères au trastuzumab.

Lorsque le trastuzumab a été administré au cours de l'organogenèse, les concentrations sériques chez les fœtus correspondaient à 10-19 % des taux chez les mères. L'administration durant le dernier trimestre de la gestation a entraîné des concentrations sériques de trastuzumab chez les fœtus équivalant à environ 33 % des taux chez les mères. La différence entre les concentrations sériques fœtales de trastuzumab obtenues au début de la gestation et celles observées à la fin de la gestation pourrait être attribuable à l'intervalle entre l'administration du trastuzumab et le prélèvement des échantillons de sang chez les mères et les fœtus (les spécimens ont été prélevés 50 jours après la dernière injection de trastuzumab dans l'étude sur le début de la gestation, et 2 jours après la dernière injection de trastuzumab dans l'étude sur la fin de la gestation). Toutefois, l'augmentation du rapport entre le taux sérique fœtal et le taux sérique maternel concorde avec le fait que la vitesse du transfert placentaire des immunoglobulines augmente à mesure que la gestation progresse chez les primates, humains et non humains. Le taux de trastuzumab dans le lait des guenons en lactation était relativement faible par rapport à la concentration dans le sérum. Le trastuzumab décelé dans le lait des guenons allaitantes n'a aucunement influé sur la croissance et le développement des petits de la naissance à l'âge d'un mois, moment où l'étude a pris fin. Les études sur la reproduction portant sur le trastuzumab sont résumées au **tableau 44**.

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

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

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

Tableau 41 – Sommaire des études non cliniques sur la toxicité aiguë du trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	N ^{bre} /sexe/Groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	N° de lot	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
							Rapport pondéral	ASCA/ASCH	
91-629-1450	Toxicité aiguë	Souris/Crl:	5/M	i.v.	0	M3-RD175	---	---	Au moins
	Dose unique	CD-1 [®] (ICR)	5/F		9,4		4,7x	2,8x	2 semaines
	(BPL)	BR/VAF/Plus TM			47		n.d.	n.d.	
					94		47x	19x	
Note : Le trastuzumab a été bien toléré et la concentration sans effet observable après une seule injection bolus i.v. a été de 94,0 mg/kg chez la souris.									
91-640-1450	Toxicité aiguë	Singe/	2/M	i.v.	0	M3-RD175	---	---	Au moins
	Dose unique	rhésus	2/F		4,7		2,4x	1x	2 semaines
	(BPL)				23,5		n.d.	n.d.	
					47		24x	12x	
Note : Le trastuzumab a été bien toléré et la concentration sans effet observable après une seule injection bolus i.v. a été de 47,0 mg/kg chez le singe									
94-173-1450 ^a	Toxicité aiguë	Singe/	2/M	i.v.	0	M3-RD319	---	---	Au moins
	Dose unique	rhésus	2/F		5		2,5x	n.d.	2 semaines
	(BPL)				50		2,5x	n.d.	
					50	A9806AX	2,5x	n.d.	
Note : Une dose intraveineuse unique du trastuzumab (H13) ou du trastuzumab (H2) jusqu'à concurrence de 50 mg/kg a été bien tolérée et n'a provoqué aucune réaction indésirable chez les singes rhésus.									
94-436-1450 ^b	Toxicité aiguë	Singe/	4/F	i.v.	1,5	M3-RD319	0,8x	n.d.	30 jours
	Dose unique	rhésus			1,5	C9802AX	0,8x	n.d.	
	(BPL)								

Note :	L'administration intraveineuse du trastuzumab (H13-1K) ou du trastuzumab (H13-12K) à raison d'une dose unique de 1,5 mg/kg a été bien tolérée et n'a entraîné aucun effet différentiel lié au matériel d'étude sur les paramètres de toxicité chez les guenons rhésus.								
95-490-1450 ^c	Toxicité aiguë	Singe/	6/F	i.v.	1,5	M4-RD494	0,8x	n.d.	11 semaines
	Dose unique	rhésus			1,5	C9807AX	0,8x	n.d.	
	(BPL)								
Note :	Cette étude croisée a été réalisée dans le but d'obtenir des échantillons de sérum des singes rhésus à la suite d'injections bolus i.v. uniques du trastuzumab sous forme de préparation liquide unidose et du trastuzumab sous forme de préparation lyophilisée multidose afin de comparer leur profil pharmacocinétique. Tous les animaux ont survécu et aucun signe clinique manifeste de toxicité lié au matériel d'étude n'a été observé. Par ailleurs, il n'y a eu aucune différence significative sur le plan statistique et aucune différence notable entre les deux groupes pouvant être attribuées à la différence de formulation.								

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

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

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

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

Tableau 42 – Sommaire des études non cliniques sur la toxicité de doses multiples de trastuzumab

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

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

Tableau 43 – Sommaire des études non cliniques sur le pouvoir mutagène du trastuzumab

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

ASC = aire sous la courbe; BPL = bonnes pratiques de laboratoire; s.o. = sans objet; i.v. = intraveineux

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

Tableau 44. Sommaire des études non cliniques sur les effets du trastuzumab pour la reproduction

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

ASC = aire sous la courbe; BPL = bonnes pratiques de laboratoire; i.v. = intraveineux

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

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

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	N ^{bre} /sexe/groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
91-663-1450	Réactivité croisée	Tissu humain	n.d.	n.d.	2,5 µg/mL	0,02x ^a	n.d.	n.d.
	tissulaire (BPL)				50 µg/mL	0,04x ^a	n.d.	
Note :	L'anticorps humanisé trastuzumab reconnaît un antigène qui a une distribution limitée dans les cellules épithéliales et les carcinomes. L'anticorps murin muMAb 4D5 réagit dans les tissus normaux de façon analogue au trastuzumab. Les différences de coloration reflètent peut-être les méthodes utilisées pour détecter ces deux anticorps. Les profils d'immunoréactivité observés dans les tumeurs humaines sont presque identiques pour les deux anticorps.							
91-686-1450	Réactivité croisée	Tissu de singe/	n.d.	n.d.	2,5 mg/mL	20x ^a	n.d.	n.d.
	tissulaire (BPL)	rhésus			0,79 mg/mL	6x ^a	n.d.	
Note :	L'anticorps muMAb 4D5 reconnaît un antigène dans les cellules nerveuses et les cellules épithéliales de plusieurs tissus normaux. La coloration obtenue avec le trastuzumab humanisé a affiché une distribution semblable, mais n'était pas toujours constante et était moins intense. Les différences de coloration observées entre le trastuzumab et le muMAb 4D5 sont peut-être attribuables aux méthodes différentes de détection des deux anticorps. Les résultats ont indiqué que le singe rhésus exprime un antigène qui est reconnu par les anticorps monoclonaux anti-p185 ^{HER2} .							
92-458-1450 ^b	Immunogénicité	Singe/	3/F	i.v.	5,0	2,5x	2,9x	6 mois
	Doses multiples	cynomolgus			5,0	2,5x	2,5x	
	(BPL)				5,0	2,5x	1,9x	
						5,0	2,5x	

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/ souche	N ^{bre} /sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
Note :	L'administration hebdomadaire de 5,0 mg/mL de trastuzumab, de trastuzumab (mutant glutamine forte teneur), de trastuzumab (mutant glutamine faible teneur), de trastuzumab (mutant arginine) et de muMAb 4D5 à des singes cynomolgus a été bien tolérée. Le trastuzumab, le trastuzumab (mutant glutamine forte teneur), le trastuzumab (mutant glutamine faible teneur) et le trastuzumab (mutant arginine) se sont révélés non immunogènes selon la pharmacocinétique anticipée et l'absence de réponse anticorps, tandis que le muMAb 4D5 a été jugé immunogène chez le singe cynomolgus.							
93-446-1450 ^c	Immunogénicité	Singe/	3/F	i.v.	5,0	2,5x	n.d.	2 semaines
	Étude de suivi	cynomolgus			5,0	2,5x	n.d.	
	(BPL)							
Note :	La provocation par une dose intraveineuse de 5,0 mg/kg de trastuzumab (mutant glutamine forte teneur) ou de trastuzumab (mutant glutamine faible teneur) a été bien tolérée et n'a pas eu d'effet immunogène, d'après la formation d'anticorps chez les guenons cynomolgus.							
94-241-1450	Interactions médicamenteuses	Singe/	3/F	IV	1,5	0,8x	n.d.	3 semaines
	Doses uniques	rhésus						
	(BPL)							
Note :	Une injection intraveineuse unique de trastuzumab sous forme liquide (à des doses quasi équivalentes à la dose clinique administrée à l'humain, à poids égal), seul, en association avec Adriamycin® ou Taxol®, ou en association avec Adriamycin® ou Cytosan®, a été bien tolérée et n'a entraîné aucun signe de toxicité générale.							
91-639-1450	Tolérance locale aiguë	Lapin/Hra :	9/F	i.v.	0	---	---	7 jours
		(NZW) SPF			1,9	1x	n.d.	
	(BPL)							
Note :	Les formulations du matériel d'étude et des excipients ne sont pas considérées comme des irritants locaux après une seule injection bolus i.v. chez le lapin.							

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/ souche	N ^{bre} /sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
95-502-1450	Tolérance locale	Lapin/Hra :		i.v.	0	---	---	
	aiguë	(NZW) SPF		i.v.	5 mg/mL	1x	n.d.	7 jours
	(BPL)			s.c.	50 mg/mL	9,5x	n.d.	
				s.c.	100 mg/mL	19x	n.d.	
Note : L'administration de trastuzumab en une seule injection bolus i.v. après reconstitution avec de l'alcool benzylique à 1,1 % et dilution avec une solution salée jusqu'à une concentration de 5 mg/mL, ou en une seule injection sous-cutanée après reconstitution avec de l'alcool benzylique à 1,1 % jusqu'à une concentration de 100 mg/mL ou après dilution avec une solution salée pour obtenir une concentration de 50 mg/mL, est bien tolérée chez le lapin et n'entraîne aucun signe d'irritation locale attribuable au matériel d'étude.								
91-668-1450	Pouvoir	Sang et plasma de	n.d.	n.d.	4,7 mg/mL	38x ^a	n.d.	n.d.
	hémolytique et	singes rhésus et						
	compatibilité	d'humains						
	sanguine							
(BPL) Note : Le trastuzumab (à une concentration de 4,7 mg/mL) et l'excipient n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes humains ou simiens et étaient compatibles avec le sérum et le plasma de l'humain et du singe rhésus. Adriamycin est une marque déposée de Pharmacia & Upjohn S.P.A. Taxol est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company. Cytosan est une marque déposée de Mead Johnson & Company.								
95-501-1450	Pouvoir	Sang et plasma de	n.d.	n.d.	5 mg/mL	41x ^a	n.d.	n.d.
	hémolytique et	singes rhésus et						
	compatibilité	d'humains						
	sanguine							
(BPL)								

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/ souche	N ^{bre} /sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
Note :	Le trastuzumab (à une concentration de 5 mg/mL) et l'excipient (dilué à une concentration équivalant à 5 mg/mL de trastuzumab) n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes humains ou simiens et sont compatibles avec le sérum et le plasma de l'humain et du singe rhésus.							
96-014-1450	Doses multiples	Souris/Crl : CD1®	10/M	i.v.	0	---	---	2 semaines
	(BPL)	(ICR)	10/F		10	35x ^d	n.d.	
	avec tréhalose	BRVAF/Plus®			100	350x ^d	n.d.	
					1000	3500x ^d	n.d.	
Note :	L'administration intraveineuse quotidienne de tréhalose pendant 2 semaines a été bien tolérée et n'a produit aucun effet indésirable à des doses jusqu'à concurrence de 1000 mg/kg chez les souris mâles et femelles.							

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

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

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

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

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

[®] Marques déposées de leur détenteur respectif.

16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

16.1.1 Pharmacodynamie comparative non clinique

Études in vitro

On a comparé Trazimera, le trastuzumab-US et le trastuzumab-EU en effectuant un certain nombre de tests fonctionnels et de liaison in vitro, reflétant le mode d'action du trastuzumab. Tous les tests fonctionnels ont été réalisés à l'aide de lignées cellulaires de cancer du sein humain. Trazimera s'est lié au HER2 avec une affinité et une cinétique similaires à celles du trastuzumab-US et du trastuzumab-EU. Trazimera a également fait preuve d'une activité similaire à celle du trastuzumab-US et du trastuzumab-EU sur les plans suivants : liaison à l'antigène cible présente à la surface du récepteur HER2, liaison aux récepteurs FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa (allotype 158V/F), FcγRIIIb et FcRn, augmentation de la phosphorylation des récepteurs HER2 et diminution de la phosphorylation des récepteurs HER3, inhibition de la croissance cellulaire, induction de l'activité de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (test sur cellules tueuses naturelles primaires et monocytes du sang périphérique) et induction d'un faible niveau d'apoptose. Malgré qu'il se lie aux récepteurs C1q, Trazimera n'a fait preuve d'aucune activité de CDC; les résultats étaient semblables à ceux observés avec le trastuzumab-US et le trastuzumab-EU.

16.1.2 Toxicologie comparative

On a mené chez des souris mâles (55 mâles/groupe) une étude à dose unique sur la toxicocinétique et la tolérabilité, visant à comparer les effets de Trazimera, du trastuzumab-EU et du trastuzumab-US (à des doses de 1, 10 ou 100 mg/kg). Trazimera a été bien toléré et ses résultats liés à la toxicocinétique, à la tolérabilité et à la recherche d'anticorps anti-médicament étaient similaires à ceux du trastuzumab-US et du trastuzumab-EU, à toutes les doses testées.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Hoffmann-La Roche Limited/Limitée. Monographie de ^{Pr}HERCEPTIN® (poudre, 440 mg/fiole), numéro de contrôle 235646, 7 mai 2020.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrTrazimera^{MD}

Trastuzumab pour perfusion intraveineuse

CANCER DU SEIN

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Trazimera** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Trazimera** sont disponibles.

Trazimera est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Herceptin[®]. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

Erreurs de médicament

Il existe un risque d'erreur de médicament entre Trazimera (trastuzumab) et Kadcylla[®] (trastuzumab emtansine). Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que c'est bien la dose recommandée de Trazimera (trastuzumab) qui est administrée et NON celle de Kadcylla (trastuzumab emtansine).

Cardiotoxicité (effets toxiques sur le cœur)

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

Votre fonction cardiaque doit être évaluée par votre médecin avant et pendant votre traitement par Trazimera.

Réactions liées à la perfusion; problèmes pulmonaires

Certaines patientes ont présenté des réactions liées à la perfusion et des problèmes pulmonaires graves. Des cas de réactions mortelles à la perfusion ont été signalés. Dans la plupart des cas, ces réactions se sont produites pendant la perfusion de trastuzumab ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion de Trazimera doit être arrêtée temporairement si vous êtes essoufflée ou si votre tension artérielle est très basse. Votre médecin vous surveillera jusqu'à ce que ces symptômes aient disparu. Si vous avez une réaction allergique sévère, de l'enflure, des problèmes pulmonaires, une

inflammation des poumons ou un essoufflement sévère, votre médecin pourrait devoir arrêter définitivement votre traitement par Trazimera.

Toxicité pour le fœtus (bébé à naître)

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

Pourquoi utilise-t-on Trazimera?

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

Dans quelles circonstances faut-il utiliser Trazimera?

- Les patientes dont les cellules tumorales du cancer du sein produisent de grandes quantités de protéine HER2 peuvent prendre Trazimera.
- Trazimera est utilisé chez certaines patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce après une chirurgie et à la suite d'une chimiothérapie OU après une chirurgie et en association avec une chimiothérapie à base de taxane et de carboplatine, ainsi que chez les patientes dont le cancer du sein s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps.

Comment Trazimera agit-il?

- Notre corps a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses. Quand de telles cellules apparaissent, notre corps réagit en produisant des protéines spéciales appelées anticorps. Ces anticorps se fixent sur d'autres protéines situées à la surface des cellules tumorales en croissance. Des chercheurs ont étudié ce phénomène pour apprendre à créer des anticorps utiles pour le traitement du cancer.
- On produit maintenant des anticorps qui peuvent cibler les tumeurs et ainsi limiter la croissance du cancer.
- Trazimera appartient à une classe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ». C'est un anticorps qui cible le gène *HER2* et inhibe son activité. Une fois qu'il s'est fixé au récepteur HER2 sur une cellule cancéreuse, il arrête la croissance de cette cellule et peut même la détruire.

Quels sont les ingrédients de Trazimera?

Ingrédients médicinaux : L'ingrédient médicinal de Trazimera est le trastuzumab. Chaque fiole de Trazimera contient 440 mg ou 150 mg de trastuzumab.

Ingrédients non médicinaux : Trazimera contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, polysorbate 20 et saccharose.

L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec Trazimera à 440 mg contient de l'alcool benzylique.

Trazimera se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

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

N'utilisez pas Trazimera dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Trazimera, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

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

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

Autres mises en garde

Conduite automobile et utilisation de machines

Trazimera exerce une légère influence sur la capacité à conduire une voiture ou à utiliser des machines. Des étourdissements et de la somnolence peuvent être ressentis durant un traitement par Trazimera. Si vous présentez des effets indésirables liés à la perfusion (comme des démangeaisons, une respiration sifflante, des étourdissements ou des battements de cœur rapides), vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Trazimera :

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

Comment Trazimera s'administre-t-il?

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

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

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que c'est bien la dose recommandée de Trazimera (trastuzumab) qui est administrée et NON celle de Kadcyra (trastuzumab emtansine).

Dose habituelle

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

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

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

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

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Trazimera, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Pour obtenir des renseignements sur le risque de surdose de Kadcyra en raison d'une erreur de médicament, veuillez consulter la monographie de Kadcyra.

Dose omise

Si vous sautez une dose, votre médecin vous dira à quel moment vous devrez recevoir votre prochaine perfusion de Trazimera.

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

Lorsque vous recevez Trazimera, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Tout médicament peut causer des effets indésirables. Si des effets secondaires vous inquiètent ou vous dérangent beaucoup, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien, et signalez sans tarder à votre médecin tout symptôme nouveau ou persistant. Votre médecin pourra vous dire quoi faire et pourrait vous aider à atténuer vos symptômes.

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

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

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

La prise de certains médicaments avant la perfusion suivante de Trazimera pourrait prévenir ces effets indésirables.

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

Les effets indésirables moins fréquents sont :

- L'essoufflement et la rétention d'eau, qui sont des symptômes de problèmes cardiaques. Ils sont causés par un effet sur le muscle cardiaque, qui réduit la force de pompage du cœur. Cet effet indésirable se produit plus souvent chez les femmes qui ont déjà reçu une anthracycline (comme la doxorubicine ou l'épirubicine). L'insuffisance cardiaque causée par le traitement par Trazimera peut varier en intensité et exiger un traitement par un médicament pour le cœur. Le traitement par Trazimera pourrait aussi devoir être arrêté.
- L'essoufflement, la fatigue ou des battements cardiaques rapides, qui sont des symptômes d'anémie. Cet effet est causé par une diminution temporaire du nombre de globules rouges dans le sang.
- Une diminution temporaire du nombre de globules blancs peut augmenter votre risque d'infection et de diarrhée.

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

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

- essoufflement;

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
LE PLUS COURANT (≥ 10 %) Diarrhée : plus de quatre selles par jour ou de la diarrhée pendant la nuit		✓	
MOINS COURANTS (≥ 1 % ET ≤ 10 %) Problèmes cardiaques : les symptômes comprennent l'essoufflement et la rétention d'eau (enflure des jambes)		✓	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) : les symptômes comprennent l'essoufflement, des battements de cœur rapides, les étourdissements et les vertiges		✓	
Diminution du nombre de globules blancs pouvant augmenter le risque d'infection : les symptômes possibles d'une infection comprennent la fièvre (température de plus de 38 °C ou 101 °F), les frissons, le mal de gorge, la toux, une rougeur ou une enflure, ou de la douleur quand vous urinez		✓	
Problèmes pulmonaires : les symptômes comprennent l'essoufflement, une respiration sifflante ou la toux		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

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

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

Pour en savoir plus sur Trazimera :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Pfizer Canada SRI (<https://www.pfizer.ca/fr>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent dépliant a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 18 juin 2021

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrTrazimera^{MD}

Trastuzumab pour perfusion intraveineuse

CANCER DE L'ESTOMAC

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Trazimera** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Trazimera** sont disponibles.

Trazimera est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Herceptin[®]. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

Erreurs de médicament

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

Cardiotoxicité (effets toxiques sur le cœur)

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

Votre fonction cardiaque doit être évaluée par votre médecin avant et pendant votre traitement par Trazimera.

Réactions liées à la perfusion; problèmes pulmonaires

Certaines patientes ont présenté des réactions liées à la perfusion et des problèmes pulmonaires graves. Des cas de réactions mortelles à la perfusion ont été signalés.

Dans la plupart des cas, ces réactions se sont produites pendant la perfusion de trastuzumab ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion de Trazimera doit être arrêtée temporairement si vous êtes essoufflée ou si votre tension artérielle est très basse. Votre médecin vous surveillera jusqu'à ce que ces symptômes aient disparu. Si vous avez une réaction allergique sévère, de l'enflure, des problèmes pulmonaires, une inflammation des poumons ou un essoufflement sévère, votre médecin

pourrait devoir arrêter définitivement votre traitement par Trazimera.

Toxicité pour le fœtus (bébé à naître)

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

Pourquoi utilise-t-on Trazimera?

- Trazimera est un médicament contre le cancer qui doit être prescrit par un médecin
- Trazimera est utilisé chez certains patients atteints d'un cancer de l'estomac qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps pour ralentir la croissance de certaines cellules du cancer de l'estomac qui produisent des quantités importantes de protéine HER2.
- Trazimera est utilisé en association avec une chimiothérapie (capécitabine ou 5-fluorouracile par voie intraveineuse, et en association avec le cisplatine) pour le traitement du cancer de l'estomac qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps.
- Trazimera est aussi approuvé pour le traitement du cancer du sein (les renseignements destinés aux patients sur l'utilisation de Trazimera dans le traitement du cancer du sein sont fournis sur un feuillet distinct).

Dans quelles circonstances faut-il utiliser Trazimera?

- Les patients dont les cellules tumorales du cancer de l'estomac produisent de grandes quantités de protéine HER2 peuvent prendre Trazimera.
- Trazimera est utilisé en association avec une chimiothérapie (capécitabine ou 5-fluorouracile par voie intraveineuse et cisplatine) pour le traitement du cancer de l'estomac qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps chez les patients n'ayant pas déjà reçu un traitement anticancéreux pour cette maladie.

Comment Trazimera agit-il?

- Notre corps a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses. Quand de telles cellules apparaissent, notre corps réagit en produisant des protéines spéciales appelées anticorps. Ces anticorps se fixent sur d'autres protéines situées à la surface des cellules tumorales en croissance. Des chercheurs ont étudié ce phénomène pour apprendre à créer des anticorps utiles pour le traitement du cancer.
- On produit maintenant des anticorps qui peuvent cibler les tumeurs et ainsi limiter la croissance du cancer.
- Trazimera appartient à une classe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ». C'est un anticorps qui cible le gène *HER2* et inhibe son activité. Une fois qu'il s'est fixé au récepteur HER2 sur une cellule cancéreuse, il arrête la croissance de cette cellule et peut même la détruire.

Quels sont les ingrédients de Trazimera?

Ingrédients médicinaux : L'ingrédient médicinal de Trazimera est le trastuzumab. Chaque fiole de Trazimera contient 440 mg ou 150 mg de trastuzumab.

Ingrédients non médicinaux : Trazimera contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, polysorbate 20 et saccharose.

L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec Trazimera à 440 mg contient de l'alcool benzylique.

Trazimera se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

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

N'utilisez pas Trazimera dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Trazimera, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez déjà mal réagi à Trazimera, à l'alcool benzylique ou à l'un des ingrédients inactifs;
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants;
- si vous prenez d'autres médicaments, qu'ils aient été prescrits par votre médecin ou non;
- si vous êtes atteint d'une autre maladie, comme un problème cardiaque, une maladie cardiaque, un problème respiratoire ou une maladie pulmonaire;
- si vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez; veuillez noter qu'une réduction de la quantité de liquide amniotique qui entoure le fœtus en développement dans le sac amniotique a été observée chez les femmes enceintes qui recevaient du trastuzumab;
- si vous avez de la difficulté à respirer quand vous êtes au repos.

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

Autres mises en garde

Conduite automobile et utilisation de machines

Trazimera exerce une légère influence sur la capacité à conduire une voiture ou à utiliser des machines. Des étourdissements et de la somnolence peuvent être ressentis durant un traitement par Trazimera. Si vous présentez des effets indésirables liés à la perfusion (comme des démangeaisons, une respiration sifflante, des étourdissements ou des battements de cœur rapides), vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Trazimera :

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

Comment Trazimera s'administre-t-il?

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

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

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que c'est bien la dose recommandée de Trazimera (trastuzumab) qui est administrée et NON celle de Kadcyla (trastuzumab emtansine).

Dose habituelle

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

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

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

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

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Trazimera, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Pour obtenir des renseignements sur le risque de surdose de Kadcyla en raison d'une erreur de médicament, veuillez consulter la monographie de Kadcyla.

Dose omise

Si vous sautez une dose, votre médecin vous dira à quel moment vous devrez recevoir votre prochaine perfusion de Trazimera.

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

Lorsque vous recevez Trazimera, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Tout médicament peut causer des effets indésirables. Si des effets secondaires vous inquiètent ou vous dérangent beaucoup, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien, et signalez sans tarder à votre médecin tout symptôme nouveau ou persistant. Votre médecin pourra vous dire quoi faire et pourrait vous aider à atténuer vos symptômes.

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

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

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

La prise de certains médicaments avant la perfusion suivante de Trazimera pourrait prévenir ces effets indésirables.

Les effets indésirables le plus souvent observés pendant la principale étude clinique sur le cancer de l'estomac, qu'on sait associés aux agents de chimiothérapie utilisés pendant l'étude et à l'administration du trastuzumab, ont été :

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

La prise de certains médicaments avant la perfusion de Trazimera peut prévenir certains effets indésirables.

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

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

Le tableau suivant présente les effets indésirables graves qui se sont manifestés à une plus grande fréquence chez les patients recevant le trastuzumab et la chimiothérapie que chez les patients recevant la chimiothérapie seule lors de la principale étude sur le cancer de l'estomac.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
MOINS COURANTS (≥ 1 % ET ≤ 10 %) Problèmes gastro-intestinaux • Diarrhée • Vomissements • Difficulté à avaler		✓	
Troubles sanguins • Diminution du nombre de globules blancs entraînant un risque accru d'infection; fièvre		✓	
Infections • Infection des poumons (pneumonie); les symptômes peuvent être ceux d'un rhume suivi d'une forte fièvre.		✓	
Troubles généraux • Fièvre		✓	
Troubles métaboliques • Anorexie		✓	
Problèmes rénaux • Incapacité des reins à fonctionner correctement; les symptômes peuvent comprendre une diminution de la production d'urine ou une production d'urine normale, une rétention des liquides provoquant un gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds, de la somnolence, un essoufflement et de la fatigue.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

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

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

Pour en savoir plus sur Trazimera :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Pfizer Canada SRI (<https://www.pfizer.ca/fr>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent dépliant a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 18 juin 2021