

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

Pr **KANJINTI**<sup>MD</sup>

trastuzumab pour injection

150 mg de trastuzumab/flacon

420 mg de trastuzumab/flacon

**Poudre stérile pour perfusion intraveineuse seulement**

Norme pharmaceutique reconnue

Antinéoplasique

Amgen Canada Inc.  
6775 Financial Drive, bureau 100  
Mississauga (Ontario)  
L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :  
27 février 2020

Date de révision :  
4 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247678

© 2020 - 2021 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

## DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

INDICATIONS (1)	04/2021
CONTRE-INDICATIONS (2)	04/2021
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques (4.1)	04/2021
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution (4.4)	08/2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (8)	04/2021

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.3 Administration .....	9
4.4 Reconstitution .....	10
4.5 Dose oubliée .....	12
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> <b>12</b>	
<b>7 DESCRIPTION</b> .....	<b>14</b>
<b>8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>14</b>
8.1 Populations particulières .....	30
8.1.1 Femmes et hommes capables de procréer.....	30
8.1.2 Femmes enceintes .....	30
8.1.3 Allaitement .....	31
8.1.4 Enfants .....	31
8.1.5 Personnes âgées (65 ans ou plus) .....	31
<b>9 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>32</b>
9.1 Aperçu des effets indésirables .....	32
9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques .....	32
9.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques .....	77
9.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché .....	83
<b>10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>84</b>
10.1 Aperçu.....	84
10.2 Interactions médicament-médicaments .....	84

<b>11</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>85</b>
11.1	Mode d'action.....	85
11.2	Pharmacocinétique .....	86
<b>12</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....</b>	<b>87</b>
<b>13</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>88</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>		<b>89</b>
<b>14</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>89</b>
<b>15</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS.....</b>	<b>90</b>
15.1	Conception de l'essai comparatif et aspects démographiques de l'étude .....	90
15.2	Résultats des études comparatives .....	92
15.2.1	Études comparatives sur la biodisponibilité .....	92
15.2.1.1	Pharmacocinétique .....	92
15.2.2	Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité .....	93
15.2.2.1	Efficacité.....	93
15.2.2.2	Innocuité.....	93
15.2.2.3	Immunogénicité.....	94
<b>16</b>	<b>PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES .....</b>	<b>94</b>
16.1	Études pharmacodynamiques comparatives non cliniques .....	94
16.2	Études comparatives sur la toxicité.....	94
<b>17</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>95</b>
<b>18</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE .</b>	<b>114</b>
<b>19.</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>124</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>125</b>

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

KANJINTI<sup>MD</sup> (trastuzumab pour injection) est un médicament biologique biosimilaire (un biosimilaire) à Herceptin<sup>®</sup>.

### 1 INDICATIONS

Les indications approuvées sont fondées sur la similarité entre KANJINTI et HERCEPTIN, le médicament biologique de référence.

#### Cancer du sein au stade précoce

KANJINTI (trastuzumab) est indiqué dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, en présence d'une surexpression de HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) et d'un indice ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 1,

- à la suite d'une intervention chirurgicale 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'admission aux études cliniques sur le trastuzumab dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, d'après le système de classification TNM (tumeur, atteinte ganglionnaire, métastases), veuillez consulter la section **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE [17]**.

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 n'a été menée sur l'efficacité et l'innocuité des divers schémas chimiothérapeutiques (administration concomitante contre séquentielle, avec anthracycline contre sans anthracycline).

#### Cancer du sein métastatique

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

Les bienfaits du traitement par KANJINTI chez les patientes dont le degré de surexpression de HER2 est nul (degré de surexpression de HER2 de 0, tel que défini par une épreuve d'immunohistochimie [IHC] validée) ou faible (degré de surexpression de HER2 de 1+, tel que défini par une épreuve d'IHC validée, et le sous-groupe de patientes ayant un degré de surexpression de HER2 de 2+, tel que défini par une épreuve d'IHC validée, qui correspond à un score de 1+ selon la méthode expérimentale utilisée dans les essais cliniques) demeurent incertains (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sélection des patients et tests diagnostiques [8]**).

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

## Cancer gastrique métastatique

KANJINTI, en association avec la capécitabine ou le 5-fluorouracile par voie intraveineuse et le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique métastatique HER2-positif et n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux préalable pour leur maladie métastatique.

KANJINTI ne doit être administré aux patients atteints d'un cancer gastrique métastatique qu'en présence d'une surexpression de HER2 définie par un score de 2+ au test immunohistochimique (IHC 2+) et confirmée par un résultat positif au test FISH (hybridation *in situ* en fluorescence [FISH+]), ou par un score IHC 3+ déterminé par une méthode précise et validée.

### 1.1 Enfants

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

### 1.2 Personnes âgées

Les données cliniques signalées ne sont pas adéquates pour déterminer si les patients âgés répondent au traitement par le trastuzumab différemment des patients plus jeunes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées [8.1.5]**).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- KANJINTI (trastuzumab) est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou les composants de l'emballage. Pour voir une liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE [6]**.
- Avant d'administrer KANJINTI en association avec le pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet.

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

#### Mises en garde et précautions importantes

Il existe un risque d'erreur de médication pour KANJINTI (trastuzumab) et KADCYLA<sup>®</sup> (trastuzumab emtansine). Afin de réduire ce risque au minimum, il faut vérifier l'étiquette des flacons pour s'assurer que le médicament en préparation devant être administré est bien KANJINTI (trastuzumab) et non KADCYLA (trastuzumab emtansine). L'ordonnance de KANJINTI doit indiquer à la fois la marque nominative et la dénomination commune du produit (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques [4.1]**).

#### Cardiotoxicité

L'administration de KANJINTI peut entraîner une dysfonction ventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive. Dans le contexte 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. Il y a eu une augmentation de l'incidence des manifestations cardiaques symptomatiques et asymptomatiques lorsque le trastuzumab était administré après 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 marquée lorsque le trastuzumab était administré de façon concomitante plutôt que séquentielle avec un taxane. Dans le contexte du traitement du cancer du sein 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 une anthracycline et le cyclophosphamide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire [8]**).

La fonction ventriculaire gauche de tous les patients doit être évaluée avant et pendant le traitement par KANJINTI (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire [8]**).

#### Réactions à la perfusion et toxicité pulmonaire

L'administration de KANJINTI peut produire de graves réactions à la perfusion et une toxicité pulmonaire. Des cas de réactions mortelles à la perfusion ont été signalés. Dans la plupart des cas, les symptômes sont apparus pendant l'administration du trastuzumab ou dans les 24 heures ayant suivi la fin de la perfusion. Il y a lieu d'arrêter la perfusion de KANJINTI chez les patients qui présentent une dyspnée ou une hypotension importante sur le plan clinique. Il faut surveiller ces patients jusqu'à la disparition complète des signes et des symptômes. Il faut arrêter d'administrer KANJINTI en cas de réactions à la perfusion se manifestant par une anaphylaxie, un œdème de Quincke, une pneumonite interstitielle ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [8]**).

#### 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 et donc entraîner un oligoamnios et une séquence oligoamnios se manifestant par une hypoplasie pulmonaire, des anomalies squelettiques, un retard de croissance intra-utérine et une mort néonatale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes [8.1.2]**).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Il existe un risque d'erreur de médication pour KANJINTI (trastuzumab) et KADCYLA® (trastuzumab emtansine). Afin de prévenir les erreurs de médication, il faut vérifier l'étiquette des flacons pour s'assurer que le médicament en préparation devant être administré est bien KANJINTI et non KADCYLA. En outre, il faut s'assurer que la dose recommandée de KANJINTI est administrée (voir **Dose recommandée et modification posologique [4.2]**).

L'ordonnance de KANJINTI doit indiquer à la fois la marque nominative et la dénomination commune du produit. Il ne faut pas substituer KANJINTI à KADCYLA® (trastuzumab emtansine) ni l'inverse.

Avant d'administrer KANJINTI en association avec le 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 Dose recommandée et modification posologique

#### Cancer du sein au stade précoce

**Administration toutes les 3 semaines** : La dose d'attaque recommandée de KANJINTI (trastuzumab) de 8 mg/kg est administrée par perfusion en 90 minutes. La dose d'entretien recommandée de 6 mg/kg est administrée 3 semaines plus tard, puis de nouvelles doses de 6 mg/kg sont administrées à 3 semaines d'intervalle par perfusion en 90 minutes environ. Si la dose précédente a été bien tolérée, la dose peut ensuite être administrée par perfusion en 30 minutes. **Ne pas administrer par injection rapide dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux** (voir **Reconstitution, Préparation en vue de l'administration [4.4]**).

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

Voir **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE [17]** pour connaître la posologie en association avec une chimiothérapie.

#### Cancer du sein métastatique

**Administration hebdomadaire** : La dose d'attaque recommandée de KANJINTI de 4 mg/kg est administrée par perfusion en 90 minutes. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée est de 2 mg/kg et peut être administrée par perfusion en 30 minutes si la dose d'attaque initiale a été bien tolérée. KANJINTI peut être administré en consultation externe. **Ne pas administrer par injection rapide dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux** (voir **Reconstitution, Préparation en vue de l'administration [4.4]**).

#### Cancer gastrique métastatique

**Administration toutes les 3 semaines** : La dose d'attaque recommandée de KANJINTI de 8 mg/kg est administrée par perfusion en 90 minutes. La dose d'entretien recommandée de 6 mg/kg est administrée 3 semaines plus tard, puis de nouvelles doses de 6 mg/kg sont administrées à 3 semaines d'intervalle, par perfusion en 90 minutes environ. Si la dose précédente a été bien tolérée, la dose peut ensuite être administrée par perfusion en 30 minutes. **Ne pas administrer par injection rapide dans la tubulure intraveineuse ni sous**

**forme de bolus intraveineux (voir Reconstitution, Préparation en vue de l'administration [4.4]).**

### **Durée du traitement**

Les patients atteints de cancer du sein métastatique ou de cancer gastrique métastatique doivent être traités par le trastuzumab jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques ne pouvant être pris en charge.

Les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce doivent être traités pendant 1 an ou jusqu'à la survenue d'une récurrence de la maladie ou d'effets toxiques ne pouvant être pris en charge, selon la première éventualité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire [8]**). Il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement au-delà de 1 an chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce (voir **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Cancer du sein au stade précoce, Essai HERA [17]**).

### **Modification de la dose**

En cas de réaction à la perfusion, le débit de la perfusion intraveineuse de KANJINTI peut être ralenti ou la perfusion, interrompue.

Aucune diminution n'a été apportée à la dose de trastuzumab au cours des essais cliniques. Le traitement par KANJINTI peut être poursuivi durant les périodes de myélocytose réversible provoquée par la chimiothérapie, mais il faut rechercher attentivement les complications de la neutropénie pendant ces périodes. Il faut observer les directives précises concernant la réduction de la dose de chimiothérapie ou l'interruption du traitement.

Les critères pour l'arrêt définitif du trastuzumab en cas de dysfonction cardiaque qui sont employés dans les études pivots sur le traitement adjuvant du cancer du sein sont précisés au Tableau 1.

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

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

BCIRG = *Breast Cancer International Research Group*; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; HERA = *Herceptin Adjuvant*; ICC = insuffisance cardiaque congestive; NCCTG = *North Central Cancer Treatment Group*; NSABP = *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*



## Interruption temporaire du traitement

**Surveillance de la fonction cardiaque (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité [8])**

**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)<sup>a</sup> (adapté des lignes directrices consensuelles canadiennes\*)**

Lien entre la FEVG et la LIN	Diminution asymptomatique de la FEVG par rapport au début de l'étude		
	≤ 10 points de pourcentage	10 - 15 points de pourcentage	≥ 15 points de pourcentage
Dans les limites radiologiques normales de l'établissement	Continuer le trastuzumab.	Continuer le trastuzumab.	Arrêter le trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem.
De 1 à 5 points de pourcentage sous la LIN	Continuer le trastuzumab <sup>b</sup> .	Arrêter le trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>b,c</sup> .	Arrêter le trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>c,d</sup> .
≥ 6 points de pourcentage sous la LIN	Continuer le trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>d</sup> .	Arrêter le trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>c,d</sup> .	Arrêter le trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>c,d</sup> .

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

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

<sup>c</sup> Après une interruption de 2 doses, envisager l'arrêt définitif du trastuzumab.

<sup>d</sup> 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. 2008 Jan;15(1) :24-35.*

Pour connaître la fréquence de la surveillance cardiaque, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité [8]**.

Santé Canada n'a autorisé aucune indication concernant l'utilisation de KANJINTI chez les enfants (voir **INDICATIONS [1]**).

### 4.3 Administration

**Administration hebdomadaire** : KANJINTI peut être administré en consultation externe à raison de 4 mg/kg (dose d'attaque) par perfusion intraveineuse en 90 minutes. **Ne pas administrer par injection rapide 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 ni d'autres symptômes liés à la perfusion. Des réactions indésirables graves aux perfusions de KANJINTI – notamment dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, diminution de la saturation en oxygène et détresse respiratoire – ont été signalées dans de rares occasions (voir aussi **EFFETS INDÉSIRABLES [9]**). L'interruption de la perfusion pourrait aider à maîtriser ces symptômes. On peut reprendre la perfusion lorsque les symptômes s'estompent.

Si la perfusion précédente a été bien tolérée, une dose hebdomadaire de 2 mg/kg de KANJINTI peut ensuite être administrée en 30 minutes (voir **Reconstitution, Dose recommandée et modification posologique [4.4]**). Il faut toujours vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ni d'autres symptômes liés à la perfusion (voir **EFFETS INDÉSIRABLES [9]**).

**Administration toutes les 3 semaines** : KANJINTI peut être administré en consultation externe à raison de 8 mg/kg (dose d'attaque) par perfusion intraveineuse en 90 minutes. **Ne pas administrer par injection rapide 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 ni d'autres symptômes liés à la perfusion (voir **EFFETS INDÉSIRABLES [9]**). L'interruption de la perfusion pourrait aider à maîtriser ces symptômes. On peut reprendre la perfusion lorsque les symptômes s'estompent.

Si la perfusion précédente a été bien tolérée, des doses d'entretien de 6 mg/kg de KANJINTI peuvent ensuite être administrées en 30 minutes, à intervalles de 3 semaines (voir **Dose recommandée et modification posologique [4.2]**). Il faut toujours vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ni d'autres symptômes liés à la perfusion (voir **EFFETS INDÉSIRABLES [9]**).

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

#### 4.4 Reconstitution

Tableau 3. Reconstitution

Flacon	Volume de diluant à ajouter	Concentration nominale en mL
150 mg/flacon	7,4 mL d'eau stérile pour injection	21 mg/mL
420 mg/flacon	20 mL d'eau bactériostatique pour injection	21 mg/mL

#### Préparation en vue de l'administration

Observer les conditions d'asepsie.

##### 150 mg/flacon

Reconstituer chaque flacon unidose de 150 mg de KANJINTI avec 7,4 mL d'eau stérile pour injection (non fournie) pour obtenir une solution unidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement, et toute portion non utilisée doit être jetée.

##### 420 mg/flacon

Observer les conditions d'asepsie. Reconstituer chaque flacon multidose de 420 mg de KANJINTI avec 20 mL d'eau bactériostatique pour injection, USP (flacon fourni), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % pour obtenir une solution multidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab. Tout de suite après la reconstitution avec l'eau bactériostatique pour injection, inscrire sur l'étiquette (à la suite de « Ne pas utiliser après ») la date de péremption correspondant à un délai de 28 jours après la reconstitution.

Si le patient a une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique, utiliser de l'eau stérile pour injection pour reconstituer KANJINTI (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [8]**). **Les flacons de KANJINTI qui ont été reconstitués au moyen d'eau stérile pour injection**

**doivent être utilisés immédiatement et toute portion non utilisée doit être jetée.  
L'emploi d'autres solvants pour la reconstitution est à éviter.**

KANJINTI doit être manipulé avec précaution durant la reconstitution. Si la solution reconstituée est agitée ou si trop de mousse se forme durant la reconstitution, il peut être difficile de prélever du flacon la quantité nécessaire de KANJINTI.

150 mg/flacon

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 7,4 mL d'eau stérile pour injection (non fournie) dans le flacon contenant KANJINTI lyophilisé, en dirigeant le jet dans le lyophilisat.
2. Remuer délicatement le flacon d'un mouvement circulaire pour faciliter la reconstitution.  
**Ne pas agiter.**

420 mg/flacon

### Reconstitution

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 20 mL d'eau bactériostatique pour injection dans le flacon contenant KANJINTI lyophilisé, en dirigeant le jet dans le lyophilisat.
2. Remuer délicatement le flacon 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 le flacon pendant environ 5 minutes. KANJINTI reconstitué consiste en une solution incolore à jaune pâle transparente qui ne doit contenir pratiquement aucune particule visible.

Déterminer le volume (en mL) de solution de KANJINTI nécessaire :

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

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

21 mg/mL (concentration de la solution reconstituée)

**Administration toutes les 3 semaines** : en fonction d'une dose d'attaque de 8 mg de trastuzumab par kg de poids corporel ou d'une dose d'entretien de 6 mg de trastuzumab par kg de poids corporel toutes les 3 semaines.

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

21 mg/mL (concentration de la solution reconstituée)

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

#### 4.5 Dose oubliée

**Administration hebdomadaire** : S'il y a un retard de 1 semaine ou moins dans l'administration de la dose de KANJINTI, 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 de 1 semaine dans l'administration de la dose de KANJINTI, une nouvelle dose d'attaque doit être administrée (4 mg/kg en 90 minutes environ) le plus tôt possible. Les doses d'entretien subséquentes de 2 mg/kg doivent être administrées 7 jours plus tard, selon le calendrier hebdomadaire.

**Administration toutes les 3 semaines** : S'il y a un retard de 1 semaine ou moins dans l'administration de la dose de KANJINTI, 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 être administrées 21 jours plus tard, selon le calendrier de 3 semaines.

S'il y a un retard de plus de 1 semaine dans l'administration de la dose de KANJINTI, une nouvelle dose d'attaque doit être administrée (8 mg/kg en 90 minutes environ) le plus tôt possible. Les doses d'entretien subséquentes de 6 mg/kg doivent 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.

Assurez-vous que la dose administrée est bien la dose recommandée de KANJINTI (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, consultez la monographie de KADCYLA.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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

**Tableau 4. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Poudre lyophilisée 150 mg/flacon 420 mg/flacon	Chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, polysorbate 20 et $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté.  <b>Remarque</b> : L'eau bactériostatique pour injection fournie avec la fiole multidose de 420 mg de KANJINTI (trastuzumab) contient de l'alcool benzylique à 1,1 % (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [8]</b> ).

### Composition

KANJINTI est une poudre lyophilisée stérile, de couleur blanche à jaune pâle, sans agent de conservation, pour administration intraveineuse.

#### **150 mg/flacon**

Chaque flacon unidose de KANJINTI contient 150 mg de trastuzumab, 3,4 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 2,2 mg de L-histidine, 0,6 mg de polysorbate 20 et 136,2 mg d' $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté. La reconstitution avec 7,4 mL d'eau stérile pour injection (non fournie) donne une solution unidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab, à un pH avoisinant 6.

#### **420 mg/flacon**

Chaque flacon multidose de KANJINTI contient 420 mg de trastuzumab, 9,5 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 6,1 mg de L-histidine, 1,7 mg de polysorbate 20 et 382 mg d' $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté. La reconstitution avec 20 mL d'eau bactériostatique pour injection (flacon fourni), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % comme agent de conservation, donne une solution multidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab, à un pH avoisinant 6.

### Présentation

#### **150 mg/flacon unidose**

KANJINTI est offert sous forme de poudre stérile lyophilisée contenant 150 mg de trastuzumab par flacon unidose scellé sous vide. Chaque emballage contient un flacon unidose de 150 mg de KANJINTI.

#### **420 mg/flacon multidose**

KANJINTI est offert sous forme de poudre stérile lyophilisée contenant 420 mg de trastuzumab par flacon multidose scellé sous vide. Chaque emballage contient un flacon de 420 mg de KANJINTI et un flacon de 20 mL d'eau bactériostatique pour injection, USP, contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %. L'eau bactériostatique pour injection est fournie dans des flacons de 20 mL sous forme de solution stérile contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % comme agent de conservation antimicrobien.

## 7 DESCRIPTION

KANJINTI est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (obtenu par génie génétique) qui se lie sélectivement et avec une forte affinité au domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il s'agit d'une IgG1 kappa qui contient des régions charpentes humaines et les régions CDR (régions déterminant la complémentarité) d'un anticorps (4D5) murin qui se fixe à HER2.

L'anticorps humanisé dirigé contre HER2 est produit par une culture en suspension de cellules de mammifère (ovaires de hamsters chinois [CHO]) dans un milieu nutritif contenant de la généticine (antibiotique). La généticine n'est pas décelable dans le produit final.

La dénomination adoptée aux États-Unis (USAN) pour l'anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-p185<sup>HER2</sup> (rhuMAb HER2) est le trastuzumab. Le trastuzumab est un anticorps IgG1 monoclonal humanisé, hautement purifié et composé de 1328 acides aminés.

## 8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** » [3] au début de la **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**.

### Généralités

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

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

Pour améliorer la traçabilité des produits médicinaux biologiques, la marque nominative 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 des différentes associations chimiothérapeutiques administrées avant le traitement par le trastuzumab n'a pas été évaluée séparément dans l'essai HERA. Les données présentées dans la monographie reflètent l'innocuité et l'efficacité d'un traitement par le trastuzumab pour la durée recommandée de 1 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 3 ans. S'il est établi qu'un patient est hypersensible à l'alcool benzylique (l'agent de conservation contenu dans l'eau bactériostatique pour injection), KANJINTI sera reconstitué avec de l'eau stérile pour injection. Utiliser immédiatement la solution de KANJINTI reconstituée avec de l'eau stérile pour injection et jeter le flacon (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [4]**).

### Appareil cardiovasculaire

**Cardiotoxicité** : L'administration de KANJINTI peut donner lieu à une dysfonction ventriculaire et à une insuffisance cardiaque congestive. Dans le contexte du traitement adjuvant, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patients traités par le trastuzumab et une chimiothérapie que chez ceux ayant reçu uniquement la chimiothérapie. Chez les patients ayant un cancer du sein au stade précoce, il y a eu une augmentation de l'incidence des

manifestations cardiaques symptomatiques et asymptomatiques lorsque le trastuzumab était administré avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, comparativement à un schéma sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. L'incidence était plus marquée lorsque le trastuzumab était administré de façon concomitante plutôt que séquentielle avec un taxane. En ce qui concerne le traitement du cancer du sein métastatique, l'incidence et la gravité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patients qui ont reçu le trastuzumab en concomitance avec une anthracycline et le cyclophosphamide. Les données de pharmacovigilance montrent aussi que l'incidence des événements indésirables cardiaques était supérieure chez les patients ayant déjà été exposés aux anthracyclines.

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

Les patients qui reçoivent KANJINTI soit comme composante d'un traitement adjuvant, soit en traitement d'un cancer du sein métastatique 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 S<sub>3</sub> ou réduction de la fraction d'éjection. La dysfonction cardiaque associée au traitement par KANJINTI peut être grave et a été associée à une insuffisance cardiaque invalidante, à un décès et à un thrombus mural entraînant un accident vasculaire cérébral.

Dans tous les cas, la fonction du ventricule gauche doit être évaluée avant et durant le traitement par KANJINTI. 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 KANJINTI et mesurer de nouveau la FEVG dans les 3 semaines qui suivent environ. 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 KANJINTI, sauf si les bienfaits pour le patient l'emportent sur les risques. Les bases scientifiques de la dysfonction cardiaque ont été étudiées de façon incomplète dans les études précliniques.

Il faut être extrêmement prudent quand on traite des patients qui ont une dysfonction cardiaque préexistante et, dans les cas de cancer du sein au stade précoce, chez les patients dont la FEVG est inférieure ou égale à 55 %. Les candidats au traitement adjuvant par KANJINTI pour un cancer du sein opérable ou métastatique, en particulier ceux qui ont déjà été exposés à une anthracycline et au cyclophosphamide (AC), devraient être soumis à une évaluation cardiaque initiale approfondie comprenant une anamnèse, un examen physique, un électrocardiogramme (ECG) et soit une échocardiographie bidimensionnelle soit une scintigraphie MUGA. Il faut bien peser les risques et les bienfaits avant de décider d'instaurer le traitement par KANJINTI. Les évaluations cardiaques comme celles qui ont été effectuées au départ doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement, puis tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de KANJINTI. Chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce qui reçoivent une chimiothérapie à base d'anthracycline, il est recommandé de poursuivre le suivi 1 fois par année pendant un maximum de 5 ans après la dernière administration de KANJINTI, ou plus longtemps s'il y a une diminution continue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Une telle surveillance peut permettre de détecter l'apparition d'une dysfonction cardiaque. Il pourrait être utile de surveiller plus

fréquemment (p. ex., toutes les 6 à 8 semaines) les patients chez qui une dysfonction cardiaque asymptomatique s'installe. Lorsque la fonction ventriculaire gauche diminue constamment mais que le patient demeure asymptomatique, le médecin devrait envisager d'arrêter le traitement, sauf si on considère que les bienfaits pour le patient l'emportent sur les risques.

Si une insuffisance cardiaque symptomatique apparaît durant le traitement par KANJINTI, elle doit être traitée au moyen des traitements classiques appropriés. L'interruption du traitement par KANJINTI est fortement à envisager chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive cliniquement importante. Dans les essais cliniques sur le cancer du sein métastatique, environ les deux tiers des patients qui présentaient une dysfonction cardiaque ont été traités pour des symptômes cardiaques. La plupart ont répondu au traitement approprié (pouvant comprendre un ou plusieurs des agents suivants : diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêtabloquant, inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II ou glucoside cardiotonique) qui comportait souvent l'arrêt du traitement par le trastuzumab. Il n'y a pas eu d'étude prospective pour vérifier si la poursuite ou la reprise du traitement par le trastuzumab était sans danger pour les patients qui avaient déjà éprouvé des effets cardiotoxiques.

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

KANJINTI 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 4 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'un antihypertenseur. Chez les patients qui ont reçu le trastuzumab après avoir terminé une chimiothérapie adjuvante, le risque de dysfonction cardiaque était associé à une dose cumulative d'anthracycline plus élevée avant l'instauration du traitement par le trastuzumab et à un indice de masse corporelle élevé (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>).

Dans le cas du cancer du sein au stade précoce, il n'y a pas de données sur le rapport bienfaits-risques chez les patientes qui avaient l'un des troubles énumérés ci-dessous et qui ont donc été exclues des essais HERA, NSABP B-31 et NCCTG N9831 (analyse conjointe) et BCIRG-006.

De ce fait, le traitement ne peut pas être recommandé dans ces cas :

- antécédents d'infarctus du myocarde (IM);
- angine de poitrine nécessitant un traitement médicamenteux;
- antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) (classes II à IV de la NYHA [New York Heart Association]) ou ICC actuelle;
- autre cardiomyopathie;
- arythmie cardiaque nécessitant un traitement médicamenteux;
- valvulopathie cardiaque cliniquement importante;
- hypertension artérielle mal maîtrisée (hypertension contrôlée par un médicament standard admissible);
- épanchement péricardique cliniquement important.

L'innocuité de la poursuite ou de la reprise de l'administration du trastuzumab chez les patients ayant présenté auparavant une toxicité cardiaque n'a pas fait l'objet d'études prospectives. Selon les comptes rendus de manifestations cardiaques, environ la moitié des événements s'étaient complètement corrigés au moment de l'analyse préliminaire (voir le Tableau 7 et le Tableau 8 ci-après).



Pour les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, les évaluations cardiaques comme celles qui ont été effectuées au départ doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement, puis tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de KANJINTI. Chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie à base d'anthracycline, il est recommandé de poursuivre le suivi 1 fois par année pendant un maximum de 5 ans après la dernière administration de KANJINTI, ou plus longtemps s'il y a une diminution continue de la FEVG.

Un indice de suspicion clinique élevé justifie l'arrêt du traitement en présence de symptômes cardiopulmonaires. 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 KANJINTI. Pour de l'information sur la poursuite ou l'arrêt du traitement par KANJINTI en fonction des évaluations périodiques de la FEVG, voir le Tableau 2 de la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Interruption temporaire du traitement, Surveillance de la fonction cardiaque [4.2]**.

### Essai HERA

Dans l'essai HERA, des tests de surveillance cardiaque (ECG, FEVG, signes et symptômes, questionnaire sur la fonction cardiaque) ont été effectués 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 jusqu'au mois 36 (3 ans après le début du traitement) et au mois 60 (5 ans après le début du traitement). De plus, la FEVG a été mesurée après 48 mois (4 ans après le début du traitement) et tous les 12 mois de la 6<sup>e</sup> à la 10<sup>e</sup> année de l'étude.

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

**Tableau 5. Nombres absolus et taux d'événements liés aux paramètres d'évaluation cardiaque dans l'essai HERA (suivi médian de 12 mois)**

Essai HERA	Observation n (%) N = 1708	Trastuzumab n (%) N = 1678
Paramètre d'évaluation cardiaque principal	1 (0,1 %)	10 (0,6 %)
Paramètre d'évaluation cardiaque secondaire	9 (0,5 %)	51 (3,0 %)
Tous les paramètres d'évaluation cardiaque	10 (0,6 %)	61 (3,6 %)

**Tableau 6. Nombres absolus et taux d'événements liés aux paramètres d'évaluation cardiaque dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans)**

Essai HERA	Observation	Trastuzumab
	n (%) N = 1744	durant 1 an n (%) N = 1682
<b>Paramètre d'évaluation cardiaque principal</b>	2 (0,1 %)	14 (0,8 %)
Événements après 1 an	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
<b>Paramètre d'évaluation cardiaque secondaire</b>	15 (0,9 %)	78 (4,6 %) (69 en excluant les patientes ayant présenté un événement lié au paramètre d'évaluation principal)
Événements après 1 an	7 (0,4 %)	14 (0,8 %) (13 en excluant les patientes ayant présenté un événement lié au paramètre d'évaluation principal)
<b>Tous les paramètres d'évaluation cardiaque</b>	17 (1,0 %)	83 (4,9 %)

**Tableau 7. Intervalle médian avant le retour à la FEVG initiale ou la stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans) – Paramètre d'évaluation cardiaque principal**

Essai HERA	Paramètre d'évaluation cardiaque principal	
	Observation (n = 2)	Trastuzumab durant 1 an (n = 14)
Retour à la FEVG initiale	0	11 (79 %)
Intervalle médian avant le retour à la FEVG initiale	-	218 jours
Stabilisation de la FEVG	0	5 (36 %)

**Tableau 8. Intervalle médian avant le retour à la FEVG initiale ou la stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans) – Paramètre d'évaluation cardiaque secondaire**

Essai HERA	Paramètre d'évaluation cardiaque secondaire (en excluant les patientes ayant présenté un événement lié au paramètre d'évaluation cardiaque principal)	
	Observation (n = 15)	Trastuzumab durant 1 an (n = 69)
Retour à la FEVG initiale	10 (67 %)	60 (87 %)
Intervalle médian avant le retour à la FEVG initiale	189 jours	240 jours
Stabilisation de la FEVG	4 (27 %)	18 (26 %)

Une diminution significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche 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 scintigraphie MUGA ou par échocardiographie.

Le **paramètre d'évaluation cardiaque principal** 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 symptomatique de classe III ou IV de la NYHA, confirmée par un cardiologue, et d'une diminution importante de la FEVG ou d'un arrêt cardiaque.

Le **paramètre 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 importante de la FEVG. De plus, les manifestations qui ne répondaient pas aux paramètres d'évaluation cardiaque secondaires mais qui, de l'avis du Comité consultatif cardiovasculaire, devaient être classées comme si elles y répondaient étaient aussi incluses.

Après un suivi médian de 3,6 ans, les cas d'ICC grave, d'ICC symptomatique et de survenue d'au moins 1 épisode de diminution importante de la FEVG (diminution absolue d'au moins 10 % par rapport à la FEVG initiale et jusqu'à moins de 50 %) après 1 an de traitement par le trastuzumab ont été observés à une fréquence de 0,8 %, de 1,9 % et de 9,8 %, respectivement.

Après un suivi médian de 8 ans, la fréquence de l'ICC grave (classes III et IV de la NYHA) dans le groupe ayant reçu le trastuzumab pendant 1 an était de 0,8 %, et celle de la dysfonction ventriculaire gauche symptomatique légère ou asymptomatique était de 4,6 %. Chez 20,8 % des patientes du groupe en observation et 32,0 % des patientes du groupe traité par le trastuzumab pendant 1 an, les résultats d'au moins 1 évaluation de la FEVG étaient manquants. Pendant la période de suivi jusqu'au mois 60, il manquait au moins 1 évaluation de la FEVG pour 18,0 % des patientes du groupe en observation et 17,9 % des patientes traitées par le trastuzumab pendant 1 an.

La réversibilité de l'ICC grave (définie comme une séquence d'au moins 2 valeurs consécutives de la FEVG  $\geq$  50 % après l'événement) était évidente chez 71,4 % des patientes traitées par le trastuzumab. La réversibilité de la dysfonction ventriculaire gauche symptomatique légère ou asymptomatique a été démontrée chez 79,5 % des patientes. Environ 17 % (14/83) des événements liés à un critère d'évaluation cardiaque se sont produits après la fin du traitement par le trastuzumab dans le groupe ayant reçu cet agent pendant 1 an.

### **Analyse conjointe : Études NSABP B-31 et NCCTG N9831**

Les événements indésirables liés à une dysfonction cardiaque étaient définis dans les études B-31 et N9831 comme des événements cardiaques symptomatiques et des manifestations asymptomatiques liées à la FEVG. Les événements cardiaques symptomatiques ont été évalués et confirmés par le comité d'examen des données cardiaques de chaque étude; ils comprenaient la survenue d'une 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 (mort subite sans cause documentée). Les manifestations asymptomatiques liées à la FEVG étaient définies comme une diminution absolue de la FEVG  $\geq$  10 % jusqu'à une FEVG  $<$  55 % ou une diminution absolue de la FEVG  $\geq$  5 % jusqu'à une valeur sous 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 (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 aux évaluations à 6 mois, à 9 mois et à 18 mois, la variation moyenne de la FEVG était plus prononcée dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie (-4,2 %, -5,1 % et -3,1 %, respectivement) que dans le groupe recevant uniquement la chimiothérapie (-0,5 %, -0,4 % et -0,9 %, respectivement).

**Tableau 9. Analyse conjointe (NSABP B-31 et NCCTG N9831)  
Fréquence et type d'événements 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 %) <sup>a</sup>	62 (3,1 %) <sup>b</sup>
Mort d'origine cardiaque	2 (0,2 %) <sup>c</sup>	1 (0,1 %)	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)	5 (0,3 %) <sup>c</sup>	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 %)
Mort subite sans cause documentée	2 (0,2 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	3 (0,2 %)	1 (0,1 %)
Toute manifestation cardiaque ou manifestation asymptomatique liée à 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 comparativement à la valeur initiale et jusqu'à moins de 55 %*	236 (26,5 %)	376 (36,5 %)	184 (24,0 %)	340 (35,1 %)	420 (25,4 %)	716 (35,8 %)
Chute de la FEVG de 5 points comparativement à la valeur initiale et jusqu'à une valeur inférieure à la LIN*	161 (18,1 %)	267 (25,9 %)	127 (16,6 %)	238 (24,6 %)	288 (17,4 %)	505 (25,3 %)

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

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

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

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

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

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

Après 3 ans, le taux d'événements cardiaques chez les patientes recevant le schéma AC→TH (doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de paclitaxel plus trastuzumab) était estimé à 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, 1 patiente de plus dans chaque groupe de traitement avait présenté un événement cardiaque; le taux d'événements 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 10 résume l'information du suivi de 84 patientes (52 de l'étude B-31 et 32 de l'étude N9831) chez qui une ICC symptomatique a été établie et confirmée par le comité de l'étude.

**Tableau 10. Analyse conjointe (NSABP B-31 et NCCTG N9831)  
Suivi des cas d'ICC symptomatique (durée médiane du suivi de l'innocuité > 8 ans\*)  
(patientes de la population regroupée de l'analyse de l'innocuité présentant une ICC  
symptomatique confirmée par le comité de l'étude)**

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

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

H = trastuzumab; ICC = insuffisance cardiaque congestive; s.o. = sans objet; T = paclitaxel

\* Dans la population regroupée de l'analyse conjointe de l'innocuité, la durée médiane du suivi a été 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 (18,5 %) recevant le schéma AC→TH ont présenté une baisse de la FEVG d'au moins 10 points de pourcentage par rapport à la valeur notée au début du traitement par le paclitaxel, jusqu'à une valeur inférieure à 50 %, comparativement à 82 patientes (7,0 %) du groupe recevant le schéma AC→T après un suivi médian de 8,1 ans pour le groupe AC→TH. L'incidence par patiente de nouveaux cas de dysfonction cardiaque après l'instauration du traitement par le paclitaxel, tels que déterminés par la FEVG, est demeurée inchangée comparativement aux résultats de l'analyse effectuée après un suivi médian de 2,0 ans dans le groupe 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 le traitement et la résolution de l'ICC. La majorité des patientes recevaient, par voie orale, les médicaments couramment utilisés pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive. Un rétablissement complet ou partiel de la FEVG a été confirmé chez 56 patientes (90,3 %), soit un rétablissement complet chez 17 patientes (27,4 %) et un rétablissement partiel chez 39 patientes (62,9 %), comparativement à 6 patientes (9,7 %) sans aucun rétablissement de la FEVG. Les résultats de cette analyse ont révélé 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 absence de symptômes lors du dernier suivi.

Les facteurs de risque de manifestations cardiaques 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 des manifestations cardiaques et soit la radiothérapie du côté gauche du thorax ou le tabagisme.

### **Étude BCIRG-006**

Dans l'étude BCIRG-006 du *Breast Cancer International Research Group*, les manifestations cardiaques étaient définies comme une insuffisance cardiaque congestive (ICC; dysfonction ventriculaire gauche de grade 3 ou 4, conformément aux critères NCI-CTC [National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria], 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 événements indésirables graves d'origine cardiaque non préalablement définis comme des événements cardiaques dans le protocole, mais jugés comme des manifestations cardiaques d'importance par le comité d'examen indépendant des données cardiaques. 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, jusqu'à une valeur sous la limite inférieure de la normale 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 par rapport au départ et jusqu'à moins de 50 %. Dans l'analyse conjointe de 2 autres études, elles étaient définies comme suit : chute absolue de la FEVG ≥ 10 % et FEVG < 55 %, ou chute absolue de la FEVG ≥ 5 % jusqu'à une valeur sous la LIN de l'établissement.]

Le Tableau 11 est un résumé des manifestations cardiaques symptomatiques signalées à n'importe quel moment pendant l'étude.

**Tableau 11. Événements cardiaques symptomatiques établis par le comité d'examen indépendant des données cardiaques et survenus à n'importe quel moment pendant l'étude (population de l'analyse de l'innocuité) – Suivi à 5 ans**

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

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

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

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

Le Tableau 12 présente l'incidence des manifestations symptomatiques et asymptomatiques liées à la FEVG.

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

Type de manifestation	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)
Diminution absolue > 15 % par rapport au départ jusqu'à une valeur inférieure à la LIN	50 (4,8 %)	111 (10,3 %)	42 (4,0 %)
Diminution absolue > 10 % par rapport au départ jusqu'à une valeur < 50 %	71 (6,8 %)	137 (12,7 %)	50 (4,7 %)
Diminution symptomatique et/ou asymptomatique > 15 % jusqu'à une valeur inférieure à la LIN	56 (5,4 %)	128 (11,9 %)	57 (5,4 %)

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

### Cancer du sein métastatique

KANJINTI et les anthracyclines ne doivent pas être administrés en concomitance dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Plus particulièrement, une dysfonction cardiaque modérée ou grave a été constatée chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique et traitées par le trastuzumab en association avec une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) et le cyclophosphamide (voir **EFFETS INDÉSIRABLES [9]**). Les patientes participant aux essais qui ont présenté une insuffisance cardiaque congestive ont été réparties en catégories de gravité selon le système de classification de la NYHA (New York Heart Association [classes I à IV<sup>i</sup>, le stade IV étant le degré le plus grave]) (voir le Tableau 13).

<sup>i</sup> Classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA)

Classe I : Patient atteint d'une cardiopathie, mais sans limitation de l'activité physique. Une activité physique ordinaire n'entraîne pas de fatigue, de palpitations, de dyspnée ou d'angor.

Classe II : Patient dont la cardiopathie entraîne une limitation légère de l'activité physique, sans gêne au repos. L'activité quotidienne ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations, une dyspnée ou une douleur angineuse.

Classe III : Patient dont la cardiopathie entraîne une limitation marquée de l'activité physique, sans gêne au repos. Une activité physique moins importante que d'ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations, une dyspnée ou une douleur angineuse.

Classe IV : Patient dont la cardiopathie empêche la moindre activité physique et entraîne une malaise. Des signes d'insuffisance cardiaque ou un angor peuvent même exister au repos. Toute activité physique accentue le malaise.



**Tableau 13. Incidence et gravité de la dysfonction cardiaque chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique**

	Trastuzumab + anthracycline + cyclophosphamide <sup>b</sup> (n = 143)	Anthracycline + cyclophosphamide <sup>b</sup> (n = 135)	Trastuzumab + paclitaxel <sup>b</sup> (n = 91)	Paclitaxel <sup>b</sup> (n = 95)	Trastuzumab seul <sup>a</sup> (n = 338)
Toutes classes confondues	27 %	7 %	12 %	1 %	4 %
Classes III et IV	16 %	3 %	2 %	1 %	3 %

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

<sup>b</sup> Étude à répartition aléatoire de phase III comparant l'association chimiothérapie plus trastuzumab avec la chimiothérapie seule; le protocole de chimiothérapie est soit anthracycline + cyclophosphamide, ou paclitaxel.

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

Une maladie cardiaque préexistante ou un traitement cardiotoxique antérieur (p. ex., traitement par une anthracycline ou radiothérapie thoracique) pourraient 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 cancer du sein métastatique surexprimant HER2.

## **Hématologie**

**Exacerbation d'une neutropénie causée par la chimiothérapie :** Dans le cadre des essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlés portant à la fois sur le cancer du sein métastatique et sur le traitement adjuvant et conçus pour évaluer l'effet de l'ajout de trastuzumab à une chimiothérapie, les taux d'incidence par patiente de neutropénie allant de modérée à grave 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 en observation, d'après les critères NCI-CTC.

Dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sur le traitement adjuvant, il y a eu 6 décès attribuables à une sepsie ou à une neutropénie grave. Cinq décès ont eu lieu dans le groupe recevant la chimiothérapie seule : 2 patientes sont décédées d'une pneumonie accompagnée d'une neutropénie fébrile et 3 patientes sont décédées d'une sepsie. Un décès est survenu dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie, attribuable à une infection et une fièvre neutropénique avec infiltrats pulmonaires. Tous les décès, à l'exception de 2 décès attribuables à une sepsie, ont eu lieu pendant la période de traitement du protocole.

Dans les rapports de pharmacovigilance sur le cancer du sein métastatique, des décès attribuables à une sepsie ont été signalés chez des patientes atteintes de neutropénie grave qui prenaient du trastuzumab et une chimiothérapie myélodépressive, même si, dans les essais cliniques contrôlés sur le cancer du sein métastatique (menés avant ou après la commercialisation), l'incidence des décès en raison d'une sepsie 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 pleinement évalué. Si une neutropénie survient, il faut commencer un traitement approprié conforme aux lignes directrices et aux pratiques locales, en plus de suivre les directives de la monographie des agents chimiothérapeutiques en ce qui concerne la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Modification de la dose [4.2]**).

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

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

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

**Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie :** De graves réactions d'hypersensibilité ont été signalées, dans de rares cas, chez des patients traités par le trastuzumab. Les signes et les 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, 1 patiente en observation et 10 patientes sous trastuzumab ont présenté une hypersensibilité. Huit des 10 manifestations ont été considérées comme liées au traitement par le trastuzumab. L'incidence des réactions allergiques dans l'analyse conjointe (chimiothérapie seule contre trastuzumab plus chimiothérapie : 3,6 % c. 3,1 % dans l'étude B-31; 1,1 % c. 0,3 % dans l'étude N9831) était comparable dans les 2 groupes de traitement des 2 études. Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence des 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 KANJINTI chez tous les patients présentant de graves réactions d'hypersensibilité. En cas de réaction d'hypersensibilité, il faut administrer un traitement médical approprié pouvant comprendre de l'épinéphrine, des corticostéroïdes, de la diphenhydramine, des bronchodilatateurs et de l'oxygène. Il faut évaluer les patients et les surveiller attentivement jusqu'à la disparition complète des signes et des symptômes.

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

De graves réactions à la perfusion de trastuzumab ont été signalées : dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène et détresse respiratoire, tachyarythmie supraventriculaire et urticaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES [9]**). Il y a lieu de surveiller le patient pour déceler l'apparition de réactions à la perfusion. L'interruption de la perfusion peut aider à maîtriser ces symptômes, et la perfusion peut être reprise une fois les symptômes disparus. Ces symptômes peuvent être traités à l'aide d'un analgésique ou d'un antipyrétique, comme la mépéridine ou le paracétamol, ou d'un antihistaminique, comme la diphenhydramine. Des réactions graves ont été traitées avec succès par un traitement de soutien, soit l'administration d'oxygène, de bêta-agonistes et de corticostéroïdes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES [9]**). La prise en charge appropriée des patients ayant une hypertension non maîtrisée ou des antécédents d'hypertension doit être envisagée avant la perfusion de KANJINTI.

Habituellement, les réactions graves étaient liées à la première perfusion de trastuzumab et survenaient généralement pendant la perfusion ou immédiatement après. Chez certains patients, les symptômes se sont aggravés et ont dégénéré en d'autres complications pulmonaires. Des cas d'amélioration initiale suivie d'une détérioration clinique ainsi que des cas de réaction différée avec détérioration clinique rapide ont été signalés. Les décès sont survenus de quelques heures à 1 semaine après la perfusion. Très rarement, des patients ont éprouvé des symptômes de réaction à la perfusion ou des symptômes pulmonaires plus de 6 heures après le début de la perfusion de trastuzumab. Il faut avertir les patients de la possibilité d'une telle réaction tardive et leur dire de communiquer avec leur médecin s'ils ont de tels symptômes. Dans de rares cas, ces réactions étaient associées à une évolution clinique aboutissant au décès. Les patients présentant de la dyspnée au repos à cause des complications d'un cancer avancé et d'affections concomitantes courent peut-être un risque accru de réaction mortelle à la perfusion. Ces patients ne doivent donc pas être traités par KANJINTI.

**Manifestations pulmonaires** : De graves manifestations pulmonaires ayant entraîné la mort ont été signalées à l'emploi du trastuzumab dans les études cliniques sur le traitement adjuvant du cancer du sein et durant la période post-commercialisation chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Ces manifestations peuvent faire partie des réactions à la perfusion ou des réactions à apparition tardive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité telles l'anaphylaxie, les réactions à la perfusion et les manifestations pulmonaires, Réactions à la perfusion [8]**), et le temps écoulé avant leur apparition a varié de 24 heures à plus de 30 jours après le début du traitement par le trastuzumab. Des cas de maladie pulmonaire interstitielle (souvent accompagnée de dyspnée) – notamment des infiltrats 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 et 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 KANJINTI.

D'autres réactions graves (dont la pneumonite et la fibrose pulmonaire) ont été signalées après la commercialisation, quoique rarement, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Tous les cas confirmés de fibrose pulmonaire qui ont été rapportés jusqu'à présent sont caractérisés par la présence d'au moins 1 facteur confusionnel important, par exemple une maladie pulmonaire préexistante ou une chimiothérapie antérieure ou concomitante par le cyclophosphamide. Une relation causale entre le trastuzumab et la fibrose pulmonaire ne peut cependant pas être exclue.

### **Système immunitaire**

**Immunogénicité** : Aucun échantillon destiné à l'évaluation des anticorps humains anti-humain (HAAA) dirigés contre le trastuzumab n'a été prélevé dans le cadre des études sur le traitement adjuvant du cancer du sein. Des anticorps humains anti-humain dirigés contre le trastuzumab ont été décelés chez 1 des 903 patientes qui ont été évaluées dans les essais sur le cancer du sein métastatique. La patiente n'a pas eu de réaction allergique.

### **Appareil respiratoire**

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité telles l'anaphylaxie, les réactions à la perfusion et les manifestations pulmonaires, Manifestations pulmonaires [8]**.

### **Thrombose et embolie**

Une thrombose ou une embolie, mortelles dans de rares cas, se sont produites chez des patients ayant reçu le schéma trastuzumab plus chimiothérapie dans les études sur le traitement adjuvant et le traitement du cancer métastatique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES [9]**).

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

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

### **Sélection des patients et tests diagnostiques**

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

**KANJINTI devrait être uniquement administré aux patients dont la tumeur surexprime HER2, ce qui doit être déterminé par une technique immunohistochimique. Les tests CISH (hybridation *in situ* chromogénique) et FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) permettent aussi de déterminer le statut HER2, à condition d'être effectués par un laboratoire expérimenté qui les a validés.**

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

La méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 qui a été utilisée pour déterminer l'admissibilité des patientes aux essais cliniques sur le 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 de 2+ ou de 3+ d'après cette méthode de coloration étaient admises à l'étude, tandis que les patientes ayant un degré de 0 ou de 1+ en étaient exclues. Plus de 70 % des patientes admises présentaient un degré de surexpression de 3+. Les données semblent indiquer que les effets bénéfiques étaient plus marqués chez les patientes ayant un degré plus élevé de surexpression de HER2.

Dans le cadre des études, une méthode d'analyse expérimentale dont l'échelle d'évaluation allait de 0 à 3+ a été utilisée. 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'admission aux 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 patients qui ont obtenu un résultat de 1+ avec la méthode d'analyse expérimentale auraient très bien pu obtenir un résultat de 2+ si le test HercepTest® avait été utilisé. Ces patients (1+) n'auraient pas satisfait au critère d'inclusion. Il se peut que le rapport bienfaits-risques obtenu soit différent du rapport observé dans le cadre des essais cliniques si la méthode d'analyse utilisée a une plus grande sensibilité que la méthode d'analyse expérimentale utilisée dans les essais cliniques. Au moment de décider quels patients devraient recevoir KANJINTI, il faut soupeser le risque de dysfonction cardiaque (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [9]**) et les bienfaits possibles du traitement, surtout chez les patients dont le degré de surexpression de HER2 n'est pas élevé.

Les critères d'admission, relativement à l'expression de HER2, lors des essais cliniques portant sur le cancer du sein au stade précoce sont présentés dans la section **ESSAIS CLINIQUES**.

### **Cancer gastrique métastatique**

KANJINTI ne doit être administré aux patients atteints d'un cancer gastrique métastatique qu'en présence d'une surexpression de HER2 établie par des tests d'immunohistochimie (IHC) et d'hybridation *in situ* en fluorescence (analyse FISH) effectués selon une méthode validée. Les tests doivent être réalisés par un laboratoire expérimenté qui les a validés.

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

## 8.1 Populations particulières

### 8.1.1 Femmes et hommes capables de procréer

#### *Fertilité*

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 (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Toxicité sur la reproduction [18]**).

#### *Contraception*

Il faut conseiller aux femmes qui peuvent devenir enceintes d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par KANJINTI et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique [11.2]**).

### 8.1.2 Femmes enceintes

Des études de reproduction ont été effectuées chez le macaque de Buffon à des doses pouvant atteindre 25 fois la dose d'entretien hebdomadaire (2 mg/kg) de trastuzumab recommandée chez l'humain. Ces doses n'ont aucunement altéré la fécondité ni porté atteinte au fœtus (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Toxicité sur la reproduction [18]**). Cependant, lors de l'évaluation du risque de toxicité sur la reproduction chez l'humain, il est important de considérer l'importance 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. Le trastuzumab passe dans le placenta au début de la gestation (jours 20 à 50) et à la fin de la gestation (jours 120 à 150).

Le trastuzumab peut avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Durant la période post-commercialisation, des cas d'altération de la croissance rénale et/ou de la fonction rénale du fœtus, de retard de croissance intra-utérine et d'anomalies squelettiques liés à l'oligoamnios, dont certains ont été associés à une hypoplasie pulmonaire mortelle du fœtus, ont été signalés au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse chez des femmes traitées par le trastuzumab. De même, la relation de cause à effet n'a pu être exclue ni confirmée dans 2 cas de défaut du septum interventriculaire signalés chez des nourrissons exposés au trastuzumab *in utero*. Dans 1 des 2 cas, la communication interventriculaire s'est refermée spontanément 9 mois après la naissance. Il n'y avait aucune information de suivi concernant la résolution du défaut dans le deuxième cas. Il a été établi que 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 KANJINTI et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement. Il y a lieu d'aviser les femmes qui deviennent enceintes du risque d'effets nocifs sur le fœtus. Si une femme enceinte est traitée par KANJINTI, une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire est souhaitable.

Il faut surveiller la présence d'un oligoamnios chez les femmes traitées par KANJINTI 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 locales. Une hydratation intraveineuse supplémentaire a été utile dans les cas d'oligoamnios après l'administration d'autres agents chimiothérapeutiques, mais les effets de l'hydratation intraveineuse supplémentaire avec le traitement par KANJINTI sont toutefois inconnus.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes, et on ignore si le trastuzumab peut avoir un effet sur la capacité de reproduction. Les études de reproduction animale n'ont montré aucun signe d'altération de la fertilité ni d'effet nocif sur le fœtus. Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir ce qui va se passer chez l'humain, KANJINTI ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.

### 8.1.3 Allaitement

Une étude au cours de laquelle des macaques de Buffon ont reçu des doses 25 fois plus élevées que la dose d'entretien hebdomadaire recommandée chez l'humain (2 mg/kg) entre les jours 120 et 150 de gestation a montré que le trastuzumab passe dans le lait maternel post-partum. L'exposition *in utero* au trastuzumab et la présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'a été associée à aucun effet indésirable sur la croissance et le développement des petits de la naissance à 1 mois. Il n'a pas été établi si le trastuzumab passe ou non dans le lait maternel humain. Comme l'IgG humaine est excrétée dans le lait humain et que le risque d'absorption et d'effet néfaste pour l'enfant n'est pas connu, il y a lieu de décider s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter l'administration du médicament, compte tenu de la demi-vie d'élimination du trastuzumab et de l'importance du médicament pour la mère.

### 8.1.4 Enfants

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

### 8.1.5 Personnes âgées (65 ans ou plus)

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 cancer du sein métastatique). Le risque de dysfonction cardiaque était plus élevé chez les patientes âgées, comparativement aux patientes plus jeunes, qu'il s'agisse du traitement adjuvant ou du traitement du cancer métastatique, et chez celles recevant le traitement adjuvant dans les études NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG-006. Un âge de 60 ans ou plus 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 pour chacune des études dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce [8]**). Les limites de la collecte des données et les différences entre les méthodologies des 4 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 âgées est différent de celui observé chez les patientes plus jeunes. L'expérience clinique publiée n'est pas adéquate pour déterminer si les améliorations de l'efficacité (mesurées par le taux de réponse globale [TRG], le temps écoulé avant la progression de la maladie, la survie globale [SG] et la survie sans maladie [SSM]) du traitement par le trastuzumab chez les patientes âgées diffèrent de celles observées 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 au stade précoce.

Dans l'étude ToGA (*Trastuzumab for Gastric Cancer*) (BO18255) sur le cancer gastrique métastatique, des 294 patients traités par le trastuzumab, 108 (37 %) avaient 65 ans ou plus, tandis que 13 (4,4 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été constatée.

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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique [11.2]**). Dans les études cliniques, les doses de trastuzumab n'ont pas été réduites chez les personnes âgées (65 ans ou plus).

## **9 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **9.1 Aperçu des effets indésirables**

Les profils des effets indésirables des médicaments signalés dans le cadre des études cliniques qui ont comparé KANJINTI et le 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.

### **9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques**

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

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

##### **Essai HERA (traitement adjuvant séquentiel : utilisation du trastuzumab après une intervention chirurgicale ou une chimiothérapie)**

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce [8]** – Tableau 5, Tableau 6, Tableau 7 et Tableau 8 pour connaître les nombres absolus et les taux d'événements liés aux paramètres d'évaluation cardiaque dans l'essai HERA ainsi que la durée médiane de la période précédant le retour à la FEVG initiale et la stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA.

L'essai HERA, un essai ouvert à répartition aléatoire, a été mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2. Le Tableau 14 montre les événements indésirables signalés après un suivi médian de 8 ans chez au moins 1 % des patientes, par traitement à l'étude.



**Tableau 14. Événements indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patientes de l'essai  
HERA, par traitement à l'étude  
Analyse finale après un suivi médian de 8 ans, selon la classification MedDRA, v. 15.0**

Classification par appareil, système ou organe Terme d'événement indésirable	Observation seulement N = 1744 n (%)	Trastuzumab pendant 1 an N = 1682 n (%)
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	4 (< 1)	15 (< 1)
<b>Troubles cardiaques</b>		
Insuffisance cardiaque congestive	19 (1)	93 (6)*
Palpitations	20 (1)	73 (4)
Tachycardie	5 (< 1)	25 (1)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertige	14 (< 1)	33 (2)
Acouphène	6 (< 1)	7 (< 1)
<b>Troubles oculaires</b>		
Conjonctivite	7 (< 1)	21 (1)
Vision trouble	6 (< 1)	16 (< 1)
Larmoiement accru	1 (< 1)	12 (< 1)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	23 (1)	156 (9)
Nausées	37 (2)	134 (8)
Vomissements	17 (< 1)	76 (5)
Constipation	27 (2)	55 (3)
Douleur abdominale	25 (1)	60 (4)
Douleur abdominale supérieure	30 (2)	45 (3)
Dyspepsie	14 (< 1)	42 (2)
Stomatite	1 (< 1)	33 (2)
Gastrite	17 (< 1)	27 (2)
Hémorroïdes	8 (< 1)	18 (1)
Ulcère buccal	2 (< 1)	13 (< 1)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue	83 (5)	198 (12)
Œdème périphérique	64 (4)	114 (7)
Pyrexie	12 (< 1)	119 (7)
Asthénie	42 (2)	102 (6)
Frissons	1 (< 1)	101 (6)
Douleur thoracique	36 (2)	65 (4)
Maladie pseudogrippale	7 (< 1)	51 (3)
Douleur	24 (1)	23 (1)
Douleur vertébrale	21 (1)	21 (1)

**Tableau 14. Événements indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patientes de l'essai  
HERA, par traitement à l'étude  
Analyse finale après un suivi médian de 8 ans, selon la classification MedDRA, v. 15.0**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b>	<b>Observation seulement</b>	<b>Trastuzumab pendant 1 an</b>
Terme d'événement indésirable	<b>N = 1744</b> n (%)	<b>N = 1682</b> n (%)
Gêne thoracique	6 (< 1)	27 (2)
Douleur axillaire	17 (< 1)	18 (1)
Œdème	10 (< 1)	23 (1)
Inflammation des muqueuses	1 (< 1)	18 (1)
Malaise	1 (< 1)	18 (1)
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Allergie saisonnière	6 (< 1)	14 (< 1)
<b>Infections et infestations<sup>#</sup></b>		
Rhinopharyngite	65 (4)	192 (11)
Grippe	17 (< 1)	95 (6)
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (2)	53 (3)
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)
Gastro-entérite	10 (< 1)	9 (< 1)
Herpès buccal	5 (< 1)	15 (< 1)
Cellulite	6 (< 1)	14 (< 1)
Infection vaginale	10 (< 1)	13 (< 1)
Otite	6 (< 1)	9 (< 1)
Infection localisée	-	18 (1)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>		
Confusion	12 (< 1)	13 (< 1)
<b>Examens</b>		
Baisse de la fraction d'éjection	11 (< 1)	64 (4)
Gain pondéral	23 (1)	42 (2)
Perte pondérale	10 (< 1)	10 (< 1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	17 (<1)	25 (1)
Hypercholestérolémie	15 (<1)	16 (<1)

**Tableau 14. Événements indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patientes de l'essai  
HERA, par traitement à l'étude  
Analyse finale après un suivi médian de 8 ans, selon la classification MedDRA, v. 15.0**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b>	<b>Observation seulement</b>	<b>Trastuzumab pendant 1 an</b>
Terme d'événement indésirable	<b>N = 1744</b> n (%)	<b>N = 1682</b> n (%)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	148 (8)	223 (13)
Dorsalgie	105 (6)	145 (9)
Douleur aux extrémités	73 (4)	94 (6)
Douleur musculosquelettique	66 (4)	75 (4)
Myalgie	28 (2)	86 (5)
Spasmes musculaires	13 (< 1)	68 (4)
Douleur osseuse	31 (2)	54 (3)
Douleur thoracique musculosquelettique	37 (2)	43 (3)
Ostéoporose	29 (2)	30 (2)
Cervicalgie	18 (1)	29 (2)
Arthrose	18 (1)	28 (2)
Ostéopénie	12 (< 1)	19 (1)
Raideur musculosquelettique	8 (< 1)	14 (< 1)
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes)</b>		
Cancer du sein controlatéral	10 (< 1)	23 (1)
Léiomyome utérin	7 (< 1)	9 (< 1)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalée	73 (4)	199 (12)
Étourdissements	39 (2)	80 (5)
Paresthésie	21 (1)	42 (2)
Hypoesthésie	15 (< 1)	25 (1)
Léthargie	8 (< 1)	20 (1)
Migraine	3 (< 1)	15 (< 1)
Neuropathie sensorielle périphérique	6 (< 1)	14 (< 1)
<b>Troubles gravidiques, puerpéraux et périnataux</b>		
Grossesse	11 (< 1)	22 (1)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Dépression	59 (3)	87 (5)
Insomnie	49 (3)	94 (6)
Anxiété	32 (2)	56 (3)
Trouble du sommeil	5 (< 1)	13 (< 1)
<b>Troubles du rein et des voies urinaires</b>		
Dysurie	3 (< 1)	20 (1)

**Tableau 14. Événements indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patientes de l'essai  
HERA, par traitement à l'étude  
Analyse finale après un suivi médian de 8 ans, selon la classification MedDRA, v. 15.0**

Classification par appareil, système ou organe Terme d'événement indésirable	Observation seulement N = 1744 n (%)	Trastuzumab pendant 1 an N = 1682 n (%)
<b>Troubles des organes de reproduction et du sein</b>		
Douleur au sein	26 (1)	36 (2)
Saignements vaginaux	20 (1)	23 (1)
Sécheresse vulvovaginale	16 (< 1)	23 (1)
Masse au sein	22 (1)	17 (1)
Pertes vaginales	9 (< 1)	15 (< 1)
Hyperplasie endométriale	13 (< 1)	17 (1)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	61 (3)	116 (7)
Dyspnée	46 (3)	81 (5)
Douleur oropharyngée	14 (< 1)	40 (2)
Épistaxis	3 (< 1)	29 (2)
Dyspnée d'effort	16 (< 1)	32 (2)
Rhinorrhée	5 (< 1)	27 (2)
Sécheresse nasale	1 (< 1)	25 (1)
Asthme	7 (< 1)	9 (< 1)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	25 (1)	98 (6)
Onychoclasie	2 (< 1)	53 (3)
Atteinte unguéale	2 (< 1)	52 (3)
Prurit	14 (< 1)	58 (3)
Peau sèche	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)

**Tableau 14. Événements indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patientes de l'essai HERA, par traitement à l'étude**  
**Analyse finale après un suivi médian de 8 ans, selon la classification MedDRA, v. 15.0**

Classification par appareil, système ou organe Terme d'événement indésirable	Observation seulement N = 1744 n (%)	Trastuzumab pendant 1 an N = 1682 n (%)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées de chaleur	129 (7)	163 (10)
Hypertension	61 (3)	104 (6)
Œdème lymphatique	69 (4)	80 (5)
Bouffées vasomotrices	10 (< 1)	14 (< 1)
Hypotension	4 (< 1)	14 (< 1)

Tout événement indésirable survenu plus de 1 fois chez une même patiente n'est compté qu'une seule fois.

\*Soixante-neuf des 93 événements de type insuffisance cardiaque congestive signalés dans le groupe ayant reçu le trastuzumab sur 1 an sont survenus dans les 365 premiers jours suivant la répartition aléatoire.

# Des événements indésirables graves, soit la cellulite et l'érysipèle, ont aussi été signalés dans l'essai HERA.

Dans l'essai HERA, après un suivi médian de 12 mois, 1 patiente en observation et 10 patientes sous trastuzumab ont présenté une réaction d'hypersensibilité. Huit des 10 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 d'événements indésirables, et 2 patientes (< 1 %) se sont retirées de l'étude pendant la phase de suivi après le traitement en raison d'événements indésirables, selon les critères de retrait du protocole de l'essai HERA.

Veuillez consulter le Tableau 7 et le Tableau 8 de la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce [8]** pour plus de renseignements sur la durée médiane de la période précédant le retour à la FEVG initiale ou 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 effets indésirables les plus graves signalés dans les 2 études contrôlées et à répartition aléatoires portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein (étude B-31 du NSABP et étude N9831 du NCCTG, voir **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE [17]**). Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [8]** pour une description détaillée de ces réactions et le Tableau 9 pour une description de l'incidence et du type de manifestations cardiaques indiquées dans l'analyse conjointe.

Les événements indésirables selon la classification du National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC, v. 2.0), survenus à une fréquence  $\geq 1$  % dans les études NSABP-B31 et NCCTG N9831, sont résumés au Tableau 15 et au Tableau 16, respectivement.

**Tableau 15. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus 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) selon la classification du NCI-CTC<sup>a</sup>**

Terme d'événement indésirable <sup>a</sup>	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5
<b>Allergie et immunologie</b>						
Réaction allergique*	33 (3,7 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	35 (3,4 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Rhinite allergique	11 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	29 (2,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Sang et moelle osseuse</b>						
Hémoglobine*	156 (17,6 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	209 (20,3 %)	33 (3,2 %)	(0,0 %)
Leucocytes (nbre total de GB)	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 ou granulocytes	112 (12,7 %)	88 (9,9 %)	(0,0 %)	134 (13,0 %)	107 (10,4 %)	(0,0 %)
Plaquettes	22 (2,5 %)	11 (1,2 %)	(0,0 %)	23 (2,2 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
<b>Cardiovasculaire (général)</b>						
Cœur - 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 ou embolie*	24 (2,7 %)	23 (2,6 %)	(0,0 %)	39 (3,8 %)	35 (3,4 %)	(0,0 %)
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
Fatigue*	323 (36,5 %)	54 (6,1 %)	(0,0 %)	426 (41,4 %)	58 (5,6 %)	(0,0 %)
Fièvre (en l'absence de neutropénie)*	21 (2,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	38 (3,7 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Sueurs (diaphorèse)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Gain de poids	5 (0,6 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	14 (1,4 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
<b>Dermatologie et peau</b>						
Alopécie	285 (32,2 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	354 (34,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Altérations unguéales	10 (1,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	30 (2,9 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Prurit	18 (2,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Dermatite radio-induite	20 (2,3 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	31 (3,0 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Éruption cutanée ou desquamation*	88 (9,9 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	130 (12,6 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Peau - autre	14 (1,6 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Plaie - infection	7 (0,8 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	8 (0,8 %)	(0,0 %)
<b>Endocrine</b>						
Bouffées de chaleur ou bouffées vasomotrices	157 (17,7 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	197 (19,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Gastro-intestinal</b>						
Anorexie*	71 (8,0 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	64 (6,2 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Constipation*	81 (9,2 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	123 (11,9 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Déshydratation	22 (2,5 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	28 (2,7 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Diarrhée sans colostomie antérieure*	83 (9,4 %)	23 (2,6 %)	(0,0 %)	112 (10,9 %)	26 (2,5 %)	(0,0 %)

**Tableau 15. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus 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) selon la classification du NCI-CTC<sup>a</sup>**

Terme d'événement indésirable <sup>a</sup>	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5
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 ou 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 %)
<b>Hémorragie</b>						
Saignement vaginal	4 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	18 (1,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Hépatique</b>						
ASAT*	18 (2,0 %)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	27 (2,6 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
ALAT*	26 (2,9 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	33 (3,2 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
<b>Infection et neutropénie fébrile</b>						
Neutropénie fébrile*	42 (4,7 %)	42 (4,7 %)	(0,0 %)	39 (3,8 %)	39 (3,8 %)	(0,0 %)
Infection*	246 (27,8 %)	124 (14,0 %)	3 (0,3 %)	341 (33,1 %)	140 (13,6 %)	(0,0 %)
<b>Lymphatique</b>						
Lymphatique	9 (1,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Métabolisme et épreuves de laboratoire</b>						
Hyperglycémie	118 (13,3 %)	46 (5,2 %)	(0,0 %)	139 (13,5 %)	49 (4,8 %)	(0,0 %)
Hypoglycémie	6 (0,7 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
<b>Musculosquelettique</b>						
Articulations, muscles, os – autre	11 (1,2 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
<b>Neurologie</b>						
Ataxie (incoordination)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Étourdissements ou sensation de tête légère	30 (3,4 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	36 (3,5 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Insomnie	35 (4,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	60 (5,8 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Altération de l'humeur – anxiété, agitation	44 (5,0 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	46 (4,5 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Altération 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 %)
<b>Oculaire et visuel</b>						
Yeux secs	13 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Larmoiement (yeux larmoyants)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Vision – vision trouble	11 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)

**Tableau 15. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus à une incidence  $\geq 1\%$  dans l'étude B-31 (analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous AC→T + H) selon la classification du NCI-CTC<sup>a</sup>**

Terme d'événement indésirable <sup>a</sup>	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5
<b>Douleur</b>						
Douleur ou crampes abdominales	25 (2,8 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Arthralgie (douleur articulaire)*	273 (30,8 %)	57 (6,4 %)	(0,0 %)	329 (31,9 %)	68 (6,6 %)	(0,0 %)
Douleur osseuse	46 (5,2 %)	14 (1,6 %)	(0,0 %)	60 (5,8 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Douleur thoracique	14 (1,6 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	36 (3,5 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Maux de tête*	80 (9,0 %)	20 (2,3 %)	(0,0 %)	127 (12,3 %)	30 (2,9 %)	(0,0 %)
Myalgie (douleur musculaire)*	293 (33,1 %)	83 (9,4 %)	(0,0 %)	362 (35,1 %)	65 (6,3 %)	(0,0 %)
Douleur neuropathique	11 (1,2 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Douleur – autre	50 (5,6 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	78 (7,6 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
<b>Pulmonaire</b>						
Toux	9 (1,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	32 (3,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Dyspnée (essoufflement)	63 (7,1 %)	21 (2,4 %)	(0,0 %)	144 (14,0 %)	24 (2,3 %)	(0,0 %)
Pulmonaire - autre	7 (0,8 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
<b>Rénal et génito-urinaire</b>						
Dysurie (miction douloureuse)	9 (1,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Pollakiurie ou miction	7 (0,8 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Vaginite (non due à une infection)	10 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	4 (0,4 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
<b>Fonction sexuelle / reproductive</b>						
Menstruations irrégulières (changement par rapport au départ)	35 (4,0 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	44 (4,3 %)	37 (3,6 %)	(0,0 %)
Sécheresse vaginale	12 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	26 (2,5 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)

<sup>a</sup> Terminologie du National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Canada

A = doxorubicine; ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase;

C = cyclophosphamide; GB = globules blancs; H = trastuzumab; T = paclitaxel

Remarque : Seuls les événements des grades 3 à 5, les événements de grade 2 liés au traitement, la dysfonction ventriculaire gauche des grades 2 à 5 et la dyspnée des grades 2 à 5 ont été relevés pendant le traitement à l'étude et les 3 mois suivants.

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

\* Le terme pour l'événement indésirable est détaillé sur la fiche d'observation des événements indésirables.



**Tableau 16. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus 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) selon la classification NCI-CTC<sup>a</sup>, v. 2.0**

Terme d'événement indésirable <sup>a</sup>	AC→T (n = 766)			AC→T + H (n = 969)		
	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5
<b>Allergie et immunologie</b>						
Réaction allergique*	9 (1,2 %)	9 (1,2 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	3 (0,3 %)	(0,0)
<b>Sang et moelle osseuse</b>						
Leucocytes (n <sup>bre</sup> total de globules blancs)*	59 (7,7 %)	58 (7,6 %)	1 (0,1 %)	82 (8,5 %)	82 (8,5 %)	(0,0 %)
Neutrophiles ou granulocytes*	209 (27,3 %)	208 (27,2 %)	1 (0,1 %)	286 (29,5 %)	286 (29,5 %)	(0,0 %)
<b>Cardiovasculaire (arythmie)</b>						
Palpitations	12 (1,6 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Cardiovasculaire (général)</b>						
Ischémie cardiaque ou infarctus du myocarde*	9 (1,2 %)	7 (0,9 %)	(0,0 %)	13 (1,3 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Cœur - 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 ou embolie*	22 (2,9 %)	20 (2,6 %)	2 (0,3 %)	18 (1,9 %)	18 (1,9 %)	(0,0 %)
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
Fatigue*	34 (4,4 %)	34 (4,4 %)	(0,0 %)	41 (4,2 %)	41 (4,2 %)	(0,0 %)
<b>Dermatologie et peau</b>						
Altérations unguéales*	50 (6,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	116 (12,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Gastro-intestinal</b>						
Diarrhée sans colostomie antérieure*	5 (0,7 %)	5 (0,7 %)	(0,0 %)	33 (3,4 %)	33 (3,4 %)	(0,0 %)
Nausées*	40 (5,2 %)	40 (5,2 %)	(0,0 %)	53 (5,5 %)	53 (5,5 %)	(0,0 %)
Vomissements*	39 (5,1 %)	39 (5,1 %)	(0,0 %)	36 (3,7 %)	36 (3,7 %)	(0,0 %)
<b>Infection et neutropénie fébrile</b>						
Neutropénie fébrile*	33 (4,3 %)	32 (4,2 %)	1 (0,1 %)	57 (5,9 %)	57 (5,9 %)	(0,0 %)
Infection*	38 (5,0 %)	38 (5,0 %)	(0,0 %)	71 (7,3 %)	70 (7,2 %)	1 (0,1 %)
<b>Métabolisme et épreuves de laboratoire</b>						
Hyperglycémie	14 (1,8 %)	14 (1,8 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)

**Tableau 16. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus 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) selon la classification NCI-CTC<sup>a</sup>, v. 2.0**

Terme d'événement indésirable <sup>a</sup>	AC→T (n = 766)			AC→T + H (n = 969)		
	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3 et 4	Grade 5
<b>Neurologie</b>						
Neuropathie motrice*	38 (5,0 %)	8 (1,0 %)	(0,0 %)	42 (4,3 %)	13 (1,3 %)	(0,0 %)
Neuropathie sensorielle*	132 (17,2 %)	29 (3,8 %)	(0,0 %)	174 (18,0 %)	46 (4,7 %)	(0,0 %)
<b>Douleur</b>						
Arthralgie (douleur articulaire)*	75 (9,8 %)	10 (1,3 %)	(0,0 %)	133 (13,7 %)	18 (1,9 %)	(0,0 %)
Douleur thoracique	5 (0,7 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	13 (1,3 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Myalgie (douleur musculaire)*	62 (8,1 %)	10 (1,3 %)	(0,0 %)	110 (11,4 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
<b>Pulmonaire</b>						
Dyspnée (essoufflement)	3 (0,4 %)	3 (0,4 %)	(0,0 %)	29 (3,0 %)	24 (2,5 %)	(0,0 %)
Pneumonite ou infiltrats pulmonaires*	8 (1,0 %)	7 (0,9 %)	1 (0,1 %)	10 (1,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)

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

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

Remarque : Seuls les effets toxiques hématologiques des grades 4 et 5 liés au traitement, les effets toxiques non hématologiques des grades 3 à 5, les effets toxiques cardiaques des grades 1 à 5, l'arthralgie, la myalgie, les altérations unguéales, la neuropathie motrice et la neuropathie sensorielle des grades 2 à 5 ont été relevés pendant la période de traitement. Pendant le suivi post-traitement, seuls les ischémies cardiaques, les infarctus, les thromboses, les embolies, la pneumonite, les infiltrats pulmonaires et les manifestations lymphatiques des grades 3 à 5 ont été relevés.

\* Le terme pour l'événement indésirable est détaillé sur la fiche d'observation des événements indésirables.

### **Étude BCIRG-006**

#### **(Traitement adjuvant concomitant : utilisation du trastuzumab en concomitance avec le docétaxel)**

Les événements indésirables selon la classification NCI-CTC, v. 2.0 qui se sont produits à une fréquence d'au moins 1 % dans l'étude BCIRG-006 sont résumés au Tableau 17. Pour les événements indésirables qui n'ont pas pu être classés selon la classification NCI-CTC, le dictionnaire de codification COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) a été utilisé (voir le Tableau 18).

**Tableau 17. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus à une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC, v. 2.0**

Termes du NCI-CTC	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4
	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
<b>Allergie et immunologie</b>						
Réaction allergique ou hypersensibilité (y compris fièvre médicamenteuse)	98 (9,4 %)	12 (1,2 %)	133 (12,3 %)	19 (1,8 %)	157 (14,9 %)	28 (2,7 %)
Rhinite allergique (y compris éternuements, congestion nasale, égouttement post-nasal)	83 (8,0 %)	(0,0 %)	138 (12,8 %)	(0,0 %)	97 (9,2 %)	(0,0 %)
<b>Audition et ouïe</b>						
Douleur dans l'oreille (otalgie)	32 (3,1 %)	(0,0 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Oreille interne ou audition	26 (2,5 %)	1 (0,1 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)
<b>Sang et moelle osseuse</b>						
Neutrophiles ou granulocytes (NAN ou NAG)	23 (2,2 %)	21 (2,0 %)	34 (3,2 %)	24 (2,2 %)	20 (1,9 %)	19 (1,8 %)
<b>Cardiovasculaire (général)</b>						
Cœur - 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 %)
Épanchement péricardique ou 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 ou embolie	17 (1,6 %)	16 (1,5 %)	21 (1,9 %)	19 (1,8 %)	30 (2,8 %)	28 (2,7 %)
<b>Cardiovasculaire (arythmie)</b>						
Palpitations	73 (7,0 %)	(0,0 %)	88 (8,2 %)	(0,0 %)	96 (9,1 %)	(0,0 %)
Tachycardie sinusale	46 (4,4 %)	4 (0,4 %)	44 (4,1 %)	1 (0,1 %)	55 (5,2 %)	(0,0 %)
Arythmies supraventriculaires (tachycardie supraventriculaire, fibrillation ou flutter auriculaires)	11 (1,1 %)	5 (0,5 %)	8 (0,7 %)	4 (0,4 %)	10 (0,9 %)	5 (0,5 %)
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)	858 (82,4 %)	70 (6,7 %)	905 (84,0 %)	80 (7,4 %)	879 (83,2 %)	76 (7,2 %)
Fièvre (en l'absence de neutropénie, la neutropénie étant définie comme un NAG < 1,0 × 10 <sup>9</sup> /L)	144 (13,8 %)	2 (0,2 %)	170 (15,8 %)	5 (0,5 %)	115 (10,9 %)	6 (0,6 %)
Rigidité ou frissons	53 (5,1 %)	(0,0 %)	86 (8,0 %)	(0,0 %)	75 (7,1 %)	(0,0 %)

**Tableau 17. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus à une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC, v. 2.0**

Termes du NCI-CTC	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4
	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Transpiration (diaphorèse)	68 (6,5 %)	(0,0 %)	66 (6,1 %)	(0,0 %)	72 (6,8 %)	(0,0 %)
Gain pondéral	205 (19,7 %)	10 (1,0 %)	253 (23,5 %)	6 (0,6 %)	255 (24,1 %)	9 (0,9 %)
Perte pondérale	82 (7,9 %)	2 (0,2 %)	100 (9,3 %)	2 (0,2 %)	69 (6,5 %)	3 (0,3 %)
<b>Dermatologie et peau</b>						
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 %)
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 radio-induite	187 (18,0 %)	5 (0,5 %)	192 (17,8 %)	9 (0,8 %)	242 (22,9 %)	8 (0,8 %)
Éruption cutanée ou desquamation	295 (28,3 %)	18 (1,7 %)	369 (34,3 %)	14 (1,3 %)	348 (33,0 %)	9 (0,9 %)
Plaie infectieuse	22 (2,1 %)	4 (0,4 %)	33 (3,1 %)	6 (0,6 %)	38 (3,6 %)	9 (0,9 %)
Plaie non infectieuse	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
<b>Gastro-intestinal</b>						
Anorexie	222 (21,3 %)	6 (0,6 %)	224 (20,8 %)	5 (0,5 %)	238 (22,5 %)	6 (0,6 %)
Constipation	396 (38,0 %)	8 (0,8 %)	389 (36,1 %)	15 (1,4 %)	351 (33,2 %)	6 (0,6 %)
Déshydratation	30 (2,9 %)	5 (0,5 %)	39 (3,6 %)	4 (0,4 %)	42 (4,0 %)	5 (0,5 %)
Diarrhée sans colostomie antérieure	447 (42,9 %)	32 (3,1 %)	548 (50,9 %)	60 (5,6 %)	660 (62,5 %)	57 (5,4 %)
Dyspepsie ou brûlure 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 %)
Flatulence	19 (1,8 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	(0,0 %)
Gastrite	17 (1,6 %)	(0,0 %)	35 (3,2 %)	1 (0,1 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)
Bouche sèche	85 (8,2 %)	(0,0 %)	54 (5,0 %)	(0,0 %)	37 (3,5 %)	(0,0 %)
Mucosite	22 (2,1 %)	1 (0,1 %)	26 (2,4 %)	2 (0,2 %)	21 (2,0 %)	1 (0,1 %)
Nausées	911 (87,5 %)	62 (6,0 %)	946 (87,8 %)	61 (5,7 %)	864 (81,8 %)	51 (4,8 %)
Rectite	29 (2,8 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	(0,0 %)	39 (3,7 %)	(0,0 %)

**Tableau 17. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus à une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC, v. 2.0**

Termes du NCI-CTC	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4
	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
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 ou pharyngée)	681 (65,4 %)	37 (3,6 %)	717 (66,6 %)	31 (2,9 %)	562 (53,2 %)	15 (1,4 %)
Altération du goût (dysgueusie)	298 (28,6 %)	(0,0 %)	304 (28,2 %)	(0,0 %)	320 (30,3 %)	(0,0 %)
Vomissements	577 (55,4 %)	65 (6,2 %)	616 (57,2 %)	72 (6,7 %)	434 (41,1 %)	37 (3,5 %)
<b>Hémorragie</b>						
Épistaxis	63 (6,1 %)	(0,0 %)	140 (13,0 %)	(0,0 %)	170 (16,1 %)	4 (0,4 %)
Saignement rectal ou 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 %)
<b>Endocrine</b>						
Bouffées de chaleur ou vasomotrices	356 (34,2 %)	1 (0,1 %)	379 (35,2 %)	2 (0,2 %)	349 (33,0 %)	(0,0 %)
<b>Infection et neutropénie fébrile</b>						
Infection liée au cathéter	18 (1,7 %)	7 (0,7 %)	30 (2,8 %)	14 (1,3 %)	26 (2,5 %)	8 (0,8 %)
Neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue sans infection documentée sur le plan clinique ou microbiologique) (NAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L, fièvre de 38,5 °C)	97 (9,3 %)	96 (9,2 %)	117 (10,9 %)	117 (10,9 %)	100 (9,5 %)	100 (9,5 %)
Infection (cliniquement ou microbiologiquement documentée) avec neutropénie de grade 3 ou 4	119 (11,4 %)	116 (11,1 %)	131 (12,2 %)	129 (12,0 %)	118 (11,2 %)	118 (11,2 %)
Infection sans NAN connu	122 (11,7 %)	120 (11,5 %)	120 (11,1 %)	117 (10,9 %)	87 (8,2 %)	86 (8,1 %)
Infection sans neutropénie	241 (23,2 %)	33 (3,2 %)	326 (30,3 %)	50 (4,6 %)	248 (23,5 %)	37 (3,5 %)
<b>Lymphatique</b>						
Lymphatique	68 (6,5 %)	(0,0 %)	71 (6,6 %)	3 (0,3 %)	81 (7,7 %)	2 (0,2 %)
<b>Métabolisme et épreuves de laboratoire</b>						
Hyperglycémie	80 (7,7 %)	18 (1,7 %)	81 (7,5 %)	12 (1,1 %)	79 (7,5 %)	20 (1,9 %)
Hypokaliémie	17 (1,6 %)	2 (0,2 %)	22 (2,0 %)	4 (0,4 %)	24 (2,3 %)	6 (0,6 %)
Hypomagnésémie	5 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)

**Tableau 17. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus à une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC, v. 2.0**

Termes du NCI-CTC	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4
	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
<b>Musculosquelettique</b>						
Faiblesse musculaire (non attribuable à la neuropathie)	36 (3,5 %)	2 (0,2 %)	36 (3,3 %)	3 (0,3 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)
<b>Neurologie</b>						
Trouble cognitif ou trouble 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 ou sensation de tête légère	113 (10,9 %)	6 (0,6 %)	151 (14,0 %)	7 (0,6 %)	129 (12,2 %)	4 (0,4 %)
Insomnie	234 (22,5 %)	1 (0,1 %)	278 (25,8 %)	5 (0,5 %)	252 (23,9 %)	3 (0,3 %)
Perte de mémoire	37 (3,6 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)	31 (2,9 %)	1 (0,1 %)
Altération de l'humeur - anxiété, agitation	133 (12,8 %)	8 (0,8 %)	126 (11,7 %)	5 (0,5 %)	101 (9,6 %)	4 (0,4 %)
Altération 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 %)
Vertige	16 (1,5 %)	(0,0 %)	37 (3,4 %)	3 (0,3 %)	28 (2,7 %)	6 (0,6 %)
<b>Douleur</b>						
Douleur ou crampes abdominales	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 %)
Céphalée	307 (29,5 %)	11 (1,1 %)	316 (29,3 %)	16 (1,5 %)	304 (28,8 %)	7 (0,7 %)
Myalgie (douleur musculaire)	551 (52,9 %)	54 (5,2 %)	600 (55,7 %)	57 (5,3 %)	412 (39,0 %)	19 (1,8 %)
Douleur neuropathique (p. ex., douleur à la mâchoire, douleur neurologique, douleur du membre fantôme, névralgie post-infection ou neuropathies douloureuses)	18 (1,7 %)	1 (0,1 %)	16 (1,5 %)	2 (0,2 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
<b>Pulmonaire</b>						
Toux	189 (18,2 %)	3 (0,3 %)	204 (18,9 %)	3 (0,3 %)	143 (13,5 %)	(0,0 %)
Dyspnée (essoufflement)	229 (22,0 %)	12 (1,2 %)	264 (24,5 %)	30 (2,8 %)	227 (21,5 %)	23 (2,2 %)

**Tableau 17. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus à une incidence  $\geq 1\%$  dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC, v. 2.0**

Termes du NCI-CTC	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4
	AC→T (n = 1041)	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Changements de la voix, stridor, larynx (p. ex., enrrouement, extinction de voix, laryngite)	10 (1,0 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)	11 (1,0 %)	1 (0,1 %)
<b>Oculaire et visuel</b>						
Conjonctivite	94 (9,0 %)	5 (0,5 %)	112 (10,4 %)	1 (0,1 %)	43 (4,1 %)	(0,0 %)
Sécheresse oculaire	44 (4,2 %)	(0,0 %)	53 (4,9 %)	(0,0 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)
Larmoiement (yeux larmoyants)	213 (20,5 %)	(0,0 %)	258 (24,0 %)	3 (0,3 %)	124 (11,7 %)	(0,0 %)
Vision – vision trouble	35 (3,4 %)	(0,0 %)	51 (4,7 %)	2 (0,2 %)	55 (5,2 %)	(0,0 %)
<b>Rénal et génito-urinaire</b>						
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 %)
Pollakiurie ou miction impérieuse	26 (2,5 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)
Vaginite (non attribuable à une infection)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	1 (0,1 %)
<b>Fonction sexuelle et reproductive</b>						
Menstruations irrégulières (variation par rapport au départ)	372 (35,7 %)	283 (27,2 %)	349 (32,4 %)	262 (24,3 %)	383 (36,3 %)	283 (26,8 %)
Libido	6 (0,6 %)	(0,0 %)	9 (0,8 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)
Sécheresse vaginale	33 (3,2 %)	(0,0 %)	44 (4,1 %)	(0,0 %)	49 (4,6 %)	(0,0 %)

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

Remarque : Dans l'étude BCIRG-006, tous les événements indésirables de nature hématologique et non hématologique (peu importe le grade) et les événements indésirables de nature cardiaque étaient recueillis ainsi que les résultats des épreuves de laboratoire.

**Tableau 18. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus à une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification COSTART\***

Terme COSTART	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4
	AC→T (N = 1041)	AC→T (N = 1041)	AC→TH (N = 1077)	AC→TH (N = 1077)	TCH (N = 1056)	TCH (N = 1056)
<b>Organisme entier</b>						
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 %)
Cervicalgie	14 (1,3 %)	1 (0,1 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Douleur	228 (21,9 %)	5 (0,5 %)	257 (23,9 %)	8 (0,7 %)	208 (19,7 %)	3 (0,3 %)
<b>Événements indésirables cardiaques (organisme entier)</b>						
Douleur thoracique	7 (0,7 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
<b>Événements indésirables cardiaques (appareil cardiovasculaire)</b>						
Cardiomégalie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Trouble cardiovasculaire	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)	25 (2,3 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)
Hémorragie	19 (1,8 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	2 (0,2 %)	9 (0,9 %)	2 (0,2 %)
Tachycardie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	2 (0,2 %)
<b>Appareil digestif</b>						
Anorexie	14 (1,3 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Dyspepsie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Œsophagite	20 (1,9 %)	2 (0,2 %)	8 (0,7 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)
Flatulence	16 (1,5 %)	(0,0 %)	24 (2,2 %)	(0,0 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)
Hémorragie gingivale	1 (0,1 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Trouble rectal	17 (1,6 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	2 (0,2 %)
<b>Sang et lymph</b>						
Lymphœdème	21 (2,0 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	(0,0 %)
<b>Métabolisme et nutrition</b>						
Œdème	4 (0,4 %)	(0,0 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Œdème périphérique	349 (33,5 %)	4 (0,4 %)	395 (36,7 %)	4 (0,4 %)	346 (32,8 %)	2 (0,2 %)
<b>Appareil musculosquelettique</b>						
Arthralgie	19 (1,8 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	1 (0,1 %)
Trouble articulaire	9 (0,9 %)	(0,0 %)	7 (0,6 %)	1 (0,1 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Ostéoporose	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)



**Tableau 18. Événements indésirables (tous grades confondus) survenus à une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification COSTART\***

Terme COSTART	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4	Tous les grades	Grades 3 et 4
	AC→T (N = 1041)	AC→T (N = 1041)	AC→TH (N = 1077)	AC→TH (N = 1077)	TCH (N = 1056)	TCH (N = 1056)
<b>Système nerveux</b>						
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 %)
<b>Appareil respiratoire</b>						
Pharyngite	71 (6,8 %)	(0,0 %)	83 (7,7 %)	(0,0 %)	55 (5,2 %)	2 (0,2 %)
Rhinite	111 (10,7 %)	1 (0,1 %)	142 (13,2 %)	1 (0,1 %)	108 (10,2 %)	(0,0 %)
Sinusite	18 (1,7 %)	(0,0 %)	21 (1,9 %)	1 (0,1 %)	22 (2,1 %)	1 (0,1 %)
<b>Peau et annexes cutanées</b>						
Acné	11 (1,1 %)	(0,0 %)	28 (2,6 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)
Herpès simplex	20 (1,9 %)	1 (0,1 %)	27 (2,5 %)	4 (0,4 %)	19 (1,8 %)	1 (0,1 %)
Atteinte unguéale	11 (1,1 %)	(0,0 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Prurit	10 (1,0 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
<b>Peau et annexes</b>						
Éruption cutanée	38 (3,7 %)	1 (0,1 %)	55 (5,1 %)	(0,0 %)	42 (4,0 %)	1 (0,1 %)
Trouble cutané	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)
<b>Organes des sens</b>						
Vision anormale	9 (0,9 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Conjonctivite	17 (1,6 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Douleur oculaire	16 (1,5 %)	(0,0 %)	15 (1,4 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
<b>Appareil urogénital</b>						
Douleur 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 %)

\* COSTART = Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms

Le profil de toxicité du trastuzumab semble être similaire dans les 4 essais sur le traitement adjuvant. La dysfonction cardiaque est la principale préoccupation associée au traitement par le trastuzumab (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [8]**).

### **Cancer du sein métastatique**

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

trastuzumab a été administré seul à 213 patientes ayant un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 (voir le Tableau 19).

**Tableau 19. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Monothérapie (n = 213)
<b>Organisme entier</b>	
Distension 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 %)
Céphalée	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 %)
Cervicalgie	11 (5,2 %)
Néoplasie	4 (1,9 %)
Douleur	105 (49,3 %)
Douleur pelvienne	8 (3,8 %)
Intervention	4 (1,9 %)
Sepsie	3 (1,4 %)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
Trouble cardiovasculaire	3 (1,4 %)
Insuffisance cardiaque congestive	4 (1,9 %)
Arrêt cardiaque	3 (1,4 %)
Hémorragie	3 (1,4 %)
Hypertension	4 (1,9 %)
Hypotension	5 (2,3 %)
Migraine	4 (1,9 %)

**Tableau 19. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)**

<b>Terme d'événement indésirable</b>	<b>Monothérapie (n = 213)</b>
Palpitations	4 (1,9 %)
Tachycardie	13 (6,1 %)
Trouble vasculaire	8 (3,8 %)
Vasodilatation	16 (7,5 %)
<b>Appareil digestif</b>	
Anorexie	28 (13,1 %)
Constipation	27 (12,7 %)
Diarrhée	57 (26,8 %)
Bouche sèche	6 (2,8 %)
Dyspepsie	17 (8,0 %)
Dysphagie	5 (2,3 %)
Flatulence	10 (4,7 %)
Gastro-entérite	3 (1,4 %)
Trouble gastro-intestinal	4 (1,9 %)
Insuffisance hépatique	4 (1,9 %)
Ictère	6 (2,8 %)
Sensibilité hépatique	7 (3,3 %)
Ulcération buccale	4 (1,9 %)
Nausées	79 (37,1 %)
Nausées et vomissements	16 (7,5 %)
Candidose buccale	4 (1,9 %)
Trouble rectal	4 (1,9 %)
Stomatite	9 (4,2 %)
Vomissements	60 (28,2 %)
<b>Sang et lymphes</b>	
Anémie	9 (4,2 %)
Ecchymose	7 (3,3 %)
Anémie hypochrome	3 (1,4 %)
Leucopénie	7 (3,3 %)
Lymphadénopathie	3 (1,4 %)
Lymphœdème	4 (1,9 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Déshydratation	5 (2,3 %)
Œdème	17 (8,0 %)
Hypercalcémie	3 (1,4 %)
Hypokaliémie	8 (3,8 %)
Hypomagnésémie	3 (1,4 %)
Œdème périphérique	21 (9,9 %)
Augmentation du taux sérique d'ALAT	3 (1,4 %)

**Tableau 19. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)**

<b>Terme d'événement indésirable</b>	<b>Monothérapie (n = 213)</b>
Gain pondéral	4 (1,9 %)
Perte pondérale	7 (3,3 %)
<b>Appareil musculosquelettique</b>	
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 %)
<b>Système nerveux</b>	
Démarche anormale	5 (2,3 %)
Amnésie	3 (1,4 %)
Anxiété	28 (13,1 %)
Paresthésie péribuccale	3 (1,4 %)
Confusion	4 (1,9 %)
Convulsions	4 (1,9 %)
Dépression	16 (7,5 %)
Étourdissements	28 (13,1 %)
Hypertonie	9 (4,2 %)
Insomnie	35 (16,4 %)
Nervosité	6 (2,8 %)
Neuropathie	4 (1,9 %)
Paralyse	3 (1,4 %)
Paresthésie	19 (8,9 %)
Névrite périphérique	4 (1,9 %)
Somnolence	15 (7,0 %)
Trouble du langage	3 (1,4 %)
Pensées anormales	3 (1,4 %)
Tremblements	4 (1,9 %)
Vertige	3 (1,4 %)
<b>Appareil respiratoire</b>	
Asthme	13 (6,1 %)
Bronchite	7 (3,3 %)
Augmentation de la toux	60 (28,2 %)
Dyspnée	49 (23,0 %)
Épistaxis	12 (5,6 %)
Laryngite	3 (1,4 %)
Trouble pulmonaire	17 (8,0 %)
Pharyngite	28 (13,1 %)

**Tableau 19. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)**

<b>Terme d'événement indésirable</b>	<b>Monothérapie (n = 213)</b>
Épanchement pleural	19 (8,9 %)
Pneumonie	3 (1,4 %)
Pneumothorax	4 (1,9 %)
Rhinite	33 (15,5 %)
Sinusite	25 (11,7 %)
Altération de la voix	6 (2,8 %)
<b>Peau et annexes cutanées</b>	
Acné	4 (1,9 %)
Alopécie	3 (1,4 %)
Peau sèche	4 (1,9 %)
Herpès simplex	5 (2,3 %)
Zona	4 (1,9 %)
Atteinte unguéale	4 (1,9 %)
Prurit	24 (11,3 %)
Éruption cutanée	30 (14,1 %)
Néoplasie cutanée bénigne	3 (1,4 %)
Ulcération cutanée	3 (1,4 %)
Transpiration	8 (3,8 %)
Urticaire	4 (1,9 %)
<b>Organes des sens</b>	
Vision anormale	3 (1,4 %)
Amblyopie	9 (4,2 %)
Conjonctivite	5 (2,3 %)
Diplopie	4 (1,9 %)
Trouble de l'oreille	5 (2,3 %)
Douleur dans l'oreille	5 (2,3 %)
Perversion du goût	5 (2,3 %)
<b>Appareil urogénital</b>	
Carcinome mammaire	11 (5,2 %)
Douleur mammaire	15 (7,0 %)
Dysurie	8 (3,8 %)
Hématurie	3 (1,4 %)
Pollakiurie	7 (3,3 %)
Infection des voies urinaires	7 (3,3 %)
Vaginite	4 (1,9 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
<b>Organisme entier</b>				
Distension 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 rétrosternale	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 %)
Céphalée	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 %)
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 %)
Résultats des épreuves de laboratoire anormaux	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Syndrome Le	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Malaise	4 (2,8 %)	7 (5,2 %)	3 (3,3 %)	4 (4,2 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
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 %)
Cervicalgie	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 %)
Intervention	11 (7,7 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Lésion radio-induite	(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 %)
Sepsie	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 à l'électrocardiogramme	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Endocardite	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Arrêt cardiaque	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Insuffisance cardiaque	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Hémorragie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Hypertension	5 (3,5 %)	4 (3,0 %)	5 (5,5 %)	4 (4,2 %)
Hypotension	10 (7,0 %)	5 (3,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Insuffisance cardiaque gauche	14 (9,8 %)	7 (5,2 %)	5 (5,5 %)	(0,0 %)
Migraine	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
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 %)
<b>Appareil digestif</b>				
Selles anormales	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Anorexie	44 (30,8 %)	35 (25,9 %)	22 (24,2 %)	15 (15,8 %)
Chéilite	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Cholélithiase	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cirrhose hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Colite	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Constipation	51 (35,7 %)	38 (28,1 %)	23 (25,3 %)	26 (27,4 %)
Diarrhée	64 (44,8 %)	34 (25,2 %)	41 (45,1 %)	28 (29,5 %)
Bouche sèche	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 %)
Fécalome	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)



**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Flatulence	5 (3,5 %)	8 (5,9 %)	1 (1,1 %)	5 (5,3 %)
Gastrite	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Gastro-entérite	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Carcinome gastro-intestinal	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble gastro-intestinal	7 (4,9 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Hémorragie gastro-intestinale	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Gingivite	4 (2,8 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Glossite	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hémorragie gingivale	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 %)
Occlusion intestinale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Ictère	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	4 (4,2 %)
Lésion hépatique	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Sensibilité hépatique	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Méléna	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Ulcération buccale	17 (11,9 %)	19 (14,1 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Nausées	109 (76,2 %)	107 (79,3 %)	46 (50,5 %)	46 (48,4 %)
Nausées et vomissements	26 (18,2 %)	12 (8,9 %)	13 (14,3 %)	11 (11,6 %)
Candidose buccale	5 (3,5 %)	6 (4,4 %)	4 (4,4 %)	6 (6,3 %)
Abcès parodontal	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Colite pseudomembraneuse	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble rectal	10 (7,0 %)	8 (5,9 %)	6 (6,6 %)	(0,0 %)
Hémorragie rectale	6 (4,2 %)	1 (0,7 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Ulcère à l'estomac	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Stomatite	43 (30,1 %)	42 (31,1 %)	9 (9,9 %)	7 (7,4 %)
Ténesme	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Soif	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Décoloration de la langue	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble de la langue	2 (1,4 %)	7 (5,2 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Décoloration des dents	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble dentaire	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Stomatite ulcéreuse	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Vomissements	76 (53,1 %)	66 (48,9 %)	34 (37,4 %)	27 (28,4 %)
<b>Système endocrinien</b>				
Syndrome de Cushing	1 (0,7 %)	4 (3,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Diabète sucré	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Goitre	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperthyroïdie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypothyroïdie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thyroïdite	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Sang et lymph</b>				
Leucémie aiguë	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anémie	50 (35,0 %)	34 (25,2 %)	13 (14,3 %)	9 (9,5 %)
Augmentation du temps de saignement	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble de 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 %)
Pétéchies	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 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
<b>Métabolisme et nutrition</b>				
Acidose	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Augmentation de la phosphatase alcaline	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Bilirubinémie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Cachexie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Augmentation de la créatinine	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Déshydratation	15 (10,5 %)	5 (3,7 %)	8 (8,8 %)	9 (9,5 %)
Œdème	16 (11,2 %)	7 (5,2 %)	9 (9,9 %)	8 (8,4 %)
Anomalie des électrolytes	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Diminution de la tolérance au glucose	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Goutte	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Retard de croissance	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anomalie de la cicatrisation	4 (2,8 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Hypercalcémie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	6 (6,3 %)
Hypercholestérolémie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperglycémie	2 (1,4 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	2 (2,14 %)
Hyperkaliémie	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Hypernatrémie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Hyperuricémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypervolémie	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypocalcémie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypoglycémie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Hypokaliémie	18 (12,6 %)	6 (4,4 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Hypomagnésémie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hyponatrémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypophosphatémie	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hypoprotéinémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Augmentation de la lactico-déshydrogénase (LDH)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation de l'azote non protéique (ANP)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Œdème périphérique	29 (20,3 %)	23 (17,0 %)	20 (22,0 %)	19 (20,0 %)
Augmentation du taux d'ALAT	(0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Augmentation du taux d'ASAT	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Gain pondéral	4 (2,8 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Perte pondérale	12 (8,4 %)	8 (5,9 %)	7 (7,7 %)	5 (5,3 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
<b>Appareil musculosquelettique</b>				
Arthralgie	12 (8,4 %)	13 (9,6 %)	34 (37,4 %)	20 (21,1 %)
Arthrite	3 (2,1 %)	(0,0 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Trouble osseux	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Nécrose osseuse	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Douleur osseuse	10 (7,0 %)	9 (6,7 %)	22 (24,2 %)	17 (17,9 %)
Trouble articulaire	5 (3,5 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Crampes 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 %)
<b>Système nerveux</b>				
Rêves anormaux	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Démarche anormale	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	7 (7,7 %)	4 (4,2 %)
Agitation	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Amnésie	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Anxiété	26 (18,2 %)	19 (14,1 %)	17 (18,7 %)	14 (14,7 %)
Ataxie	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	6 (6,6 %)	4 (4,2 %)
Œdème cérébral	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Paresthésie péri-buccale	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 %)
Convulsions	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 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Pied tombant	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Syndrome de Guillain-Barré	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hallucinations	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Hyperesthésie	3 (2,1 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Hyperkinésie	2 (1,4 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Hypertonie	11 (7,7 %)	3 (2,2 %)	10 (11,0 %)	3 (3,2 %)
Hypoesthésie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Hypokinésie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Incoordination	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Insomnie	42 (29,4 %)	21 (15,6 %)	23 (25,3 %)	12 (12,6 %)
Méningite	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Trouble du mouvement	(0,0 %)	3 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Nervosité	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
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 du langage	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 %)
Vertige	4 (2,8 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Faiblesse	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
<b>Appareil respiratoire</b>				
Apnée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Asthme	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Bronchite	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	6 (6,6 %)	2 (2,1 %)
Carcinome pulmonaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation de la toux	62 (43,4 %)	38 (28,1 %)	38 (41,8 %)	21 (22,1 %)
Sécheresse nasale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Dyspnée	60 (42,0 %)	33 (24,4 %)	25 (27,5 %)	25 (26,3 %)
Épistaxis	10 (7,0 %)	8 (5,9 %)	16 (17,6 %)	4 (4,2 %)
Hémoptysie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Hoquet	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperventilation	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypoxie	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	5 (5,3 %)
Laryngisme	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Laryngite	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Œdème laryngé	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble pulmonaire	12 (8,4 %)	4 (3,0 %)	7 (7,7 %)	7 (7,4 %)
Œdème pulmonaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Pharyngite	43 (30,1 %)	25 (18,5 %)	20 (22,0 %)	13 (13,7 %)
Trouble pleural	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Épanchement pleural	9 (6,3 %)	4 (3,0 %)	6 (6,6 %)	5 (5,3 %)
Pneumonie	9 (6,3 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Pneumothorax	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble respiratoire	3 (2,1 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Rhinite	31 (21,7 %)	21 (15,6 %)	20 (22,0 %)	5 (5,3 %)
Sinusite	18 (12,6 %)	8 (5,9 %)	19 (20,9 %)	7 (7,4 %)
Changement des expectorations	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation des expectorations	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Paralysie des cordes vocales	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Altération de la voix	5 (3,5 %)	(0,0 %)	4 (4,4 %)	3 (3,2 %)
<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Acné	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	10 (11,0 %)	3 (3,2 %)
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 %)
Furunculose	(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 maculopapuleuse	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Mélanose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Atteinte unguéale	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Prurit	11 (7,7 %)	8 (5,9 %)	13 (14,3 %)	12 (12,6 %)
Psoriasis	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Éruption purpurique	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Éruption pustulaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Éruption cutanée	38 (26,6 %)	23 (17,0 %)	35 (38,5 %)	17 (17,9 %)
Séborrhée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Décoloration cutanée	7 (4,9 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Trouble cutané	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Hypertrophie cutanée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Mélanome cutané	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Nodule cutané	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Ulcère cutané	8 (5,6 %)	6 (4,4 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Nodule sous-cutané	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Transpiration	13 (9,1 %)	10 (7,4 %)	7 (7,7 %)	3 (3,2 %)
Urticaire	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Éruption vésiculobulleuse	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
<b>Organes des sens</b>				
Vision anormale	11 (7,7 %)	3 (2,2 %)	6 (6,6 %)	3 (3,2 %)
Amblyopie	8 (5,6 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	6 (6,3 %)
Blépharite	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cécité	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cataracte précisée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Conjonctivite	12 (8,4 %)	9 (6,7 %)	6 (6,6 %)	2 (2,1 %)
Lésion cornéenne	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Surdité	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Diplopie	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Sécheresse oculaire	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Trouble de l'oreille	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Douleur dans l'oreille	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
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 %)

**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Otite moyenne	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Parosmie	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Photophobie	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Ptosis	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Occlusion de l'artère rétinienne	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble rétinien	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Strabisme	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Perte du goût	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Perversion du goût	16 (11,2 %)	18 (13,3 %)	5 (5,5 %)	3 (3,2 %)
Acouphène	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Trouble vestibulaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anomalie du champ visuel	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Trouble du corps vitré	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
<b>Appareil urogénital</b>				
Insuffisance rénale aiguë	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Albuminurie	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Aménorrhée	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Carcinome mammaire	6 (4,2 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	5 (5,3 %)
Hypertrophie mammaire	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Néoplasie mammaire	3 (2,14 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Douleur 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 %)



**Tableau 20. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)**

Terme d'événement indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
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 %)
Pollakiurie	5 (3,5 %)	8 (5,9 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Incontinence urinaire	7 (4,9 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Rétention urinaire	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Trouble des voies urinaires	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Infection des voies urinaires	19 (13,3 %)	9 (6,7 %)	17 (18,7 %)	13 (13,7 %)
Miction impérieuse	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Altération de la miction	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anomalie des urines	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hémorragie vaginale	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Candidose vaginale	9 (6,3 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Vaginite	7 (4,9 %)	8 (5,9 %)	5 (5,5 %)	1 (1,1 %)

A = anthracycline; C = cyclophosphamide

### Autres événements indésirables graves

Les événements indésirables graves ci-dessous se sont produits chez au moins 1 des 958 patientes traitées par le trastuzumab dans les essais cliniques sur le cancer du sein métastatique menés avant l'approbation de mise en marché.

**Organisme entier** : distension abdominale, réaction allergique, réaction anaphylactoïde, ascite, carcinome, cellulite, frissons et fièvre, décès, dermatomyosite, hydrocéphalie, nécrose, néoplasie, douleur pelvienne, lésion radio-induite, sepsie, 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, hématémèse, coma hépatique, insuffisance hépatique, néoplasie hépatique, hépatite, hépatomégalie, iléus, occlusion intestinale, sensibilité hépatique, pancréatite, hémorragie d'un ulcère gastroduodénal, colite pseudomembraneuse, hémorragie rectale

**Système endocrinien** : hypothyroïdie

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

**Métabolisme** : bilirubinémie, retard de croissance, hypercalcémie, hyponatrémie, hypoglycémie, hypomagnésémie, perte pondérale

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

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

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

**Peau** : zona, ulcération cutanée, peau sèche

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

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

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

### **Cancer gastrique métastatique**

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

Les effets indésirables qui se sont produits à une incidence égale ou supérieure à 1 % dans l'étude ToGA (BO18255) sont présentés au Tableau 21.

**Tableau 21. Effets indésirables survenus à un taux d'incidence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) (BO18255)**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b>	<b>Fluoropyrimidine et cisplatine (FP)</b>	<b>Trastuzumab + fluoropyrimidine et cisplatine (H + FP)</b>
Effet indésirable du médicament	<b>N = 290</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>	<b>N = 294</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>		
Neutropénie	165 (57)	157 (53)
Anémie	61 (21)	81 (28)
Thrombopénie	33 (11)	47 (16)
Neutropénie fébrile	8 (3)	15 (5)
Leucopénie	11 (4)	11 (4)
<b>Troubles cardiaques</b>		
Palpitations	2 (< 1)	6 (2)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Surdité	1 (< 1)	8 (3)
<b>Troubles oculaires</b>		
Larmoiement accru	2 (< 1)	5 (2)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	184 (63)	197 (67)
Vomissements	134 (46)	147 (50)
Diarrhée	80 (28)	109 (37)
Constipation	93 (32)	75 (26)
Stomatite	43 (15)	72 (24)
Douleur abdominale	42 (14)	46 (16)
Douleur abdominale haute	15 (5)	27 (9)
Dyspepsie	16 (6)	18 (6)
Hémorroïdes	3 (1)	5 (2)
Gêne abdominale	3 (1)	3 (1)
Bouche sèche	2 (< 1)	4 (1)
<b>Organisme entier et point d'administration</b>		
Fatigue	82 (28)	102 (35)
Asthénie	53 (18)	55 (19)
Pyrexie	36 (12)	54 (18)
Inflammation des muqueuses	18 (6)	37 (13)
Œdème	25 (9)	22 (7)
Œdème périphérique	12 (4)	17 (6)
Frissons	-	23 (8)
Douleur thoracique	4 (1)	8 (3)
Malaise	6 (2)	6 (2)
Douleur	4 (1)	5 (2)
Réaction à la perfusion	-	3 (1)

**Tableau 21. Effets indésirables survenus à un taux d'incidence  $\geq 1$  % dans l'étude ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) (BO18255)**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b> Effet indésirable du médicament	<b>Fluoropyrimidine et cisplatine (FP)</b> <b>N = 290</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>	<b>Trastuzumab + fluoropyrimidine et cisplatine (H + FP)</b> <b>N = 294</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Anomalie de la fonction hépatique	3 (1)	3 (1)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	17 (6)	37 (13)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (3)	15 (5)
Pneumonie	2 (< 1)	9 (3)
Cystite	1 (< 1)	5 (2)
Pharyngite	2 (< 1)	4 (1)
Infection des voies respiratoires	3 (1)	3 (1)
Infection	2 (< 1)	3 (1)
Grippe	1 (< 1)	4 (1)
<b>Troubles immunitaires</b>		
Hypersensibilité	3 (1)	6 (2)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>		
Contusion	2 (< 1)	3 (1)
<b>Épreuves de laboratoire</b>		
Perte pondérale	40 (14)	69 (23)
Diminution du taux d'hémoglobine	2 (< 1)	7 (2)
Diminution de la numération plaquettaire	6 (2)	1 (< 1)
Diminution de la numération des neutrophiles	3 (1)	3 (1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	133 (46)	135 (46)
Hyperkaliémie	3 (1)	-
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	15 (5)	12 (4)
Douleurs aux extrémités	7 (2)	4 (1)
Arthralgie	2 (< 1)	7 (2)
Douleur musculosquelettique	4 (1)	5 (2)
Myalgie	3 (1)	4 (1)
Faiblesse musculaire	3 (1)	2 (< 1)
Spasmes musculaires	1 (< 1)	3 (1)
Douleur musculosquelettique thoracique	3 (1)	1 (< 1)
Cervicalgie	1 (< 1)	3 (1)

**Tableau 21. Effets indésirables survenus à un taux d'incidence  $\geq 1$  % dans l'étude ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) (BO18255)**

Classification par appareil, système ou organe Effet indésirable du médicament	Fluoropyrimidine et cisplatine (FP) N = 290 N <sup>bre</sup> (%)	Trastuzumab + fluoropyrimidine et cisplatine (H + FP) N = 294 N <sup>bre</sup> (%)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	28 (10)	31 (11)
Neuropathie sensorielle périphérique	24 (8)	23 (8)
Neuropathie périphérique	21 (7)	24 (8)
Dysgueusie	14 (5)	28 (10)
Céphalée	19 (7)	14 (5)
Paresthésie	9 (3)	9 (3)
Léthargie	8 (3)	6 (2)
Neuropathie motrice périphérique	6 (2)	8 (3)
Tremblements	5 (2)	3 (1)
<b>Troubles du rein et des voies urinaires</b>		
Dysfonctionnement rénal	39 (13)	47 (16)
Néphropathie toxique	12 (4)	18 (6)
Insuffisance rénale aiguë	2 (< 1)	3 (1)
Insuffisance rénale	1 (< 1)	3 (1)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	17 (6)	19 (6)
Dyspnée	16 (6)	9 (3)
Épistaxis	9 (3)	13 (4)
Rhinorrhée	2 (< 1)	6 (2)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	20 (7)	24 (8)
Dépression	5 (2)	4 (1)
Anxiété	5 (2)	3 (1)
Troubles du sommeil	3 (1)	2 (< 1)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	64 (22)	75 (26)
Alopécie	27 (9)	32 (11)
Éruption cutanée	12 (4)	16 (5)
Atteinte unguéale	6 (2)	13 (4)
Peau sèche	4 (1)	10 (3)
Prurit	3 (1)	8 (3)
Urticaire	3 (1)	3 (1)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	7 (2)	11 (4)
Hypotension	6 (2)	6 (2)

## Événements indésirables d'intérêt particulier

Les sous-sections suivantes donnent de l'information supplémentaire sur les effets indésirables observés au cours des essais cliniques sur le cancer du sein au stade précoce, le cancer du sein métastatique, le cancer gastrique métastatique ou après la commercialisation du produit.

### Toxicité cardiaque (cancer du sein au stade précoce et cancer du sein métastatique)

Pour une description de la cardiotoxicité, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [8]**.

### Toxicité cardiaque (cancer gastrique métastatique)

Dans l'étude ToGA (BO18255), la valeur médiane de la FEVG était, au moment de la sélection, de 64 % (min. - max. : 48 - 90 %) dans le groupe FP (fluoropyrimidine et cisplatine) et de 65 % (min. - max. : 50 - 86 %) dans le groupe FP + H (trastuzumab). Une FEVG de 50 % ou plus (mesurée par échographie ou par scintigraphie MUGA) était exigée lors de l'admission à l'étude.

La majorité des diminutions de la FEVG relevées dans l'étude ToGA (BO18255) étaient asymptomatiques, à l'exception de 1 patiente du groupe recevant le trastuzumab dont la diminution de la FEVG a coïncidé avec l'insuffisance cardiaque.

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

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

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

C = cisplatine; FP = fluoropyrimidine; H = trastuzumab

**Tableau 23. Événements indésirables cardiaques dans l'étude ToGA (BO18255)**

	FP et cisplatine (N = 290) (% des patientes dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab + FP et cisplatine (N = 294) (% des patientes dans chaque groupe de traitement)
<b>Nombre total d'événements indésirables (EI) cardiaques</b>	6 %	6 %
EI de grade $\geq$ 3 selon les critères NCI-CTC, v. 3.0	*3 %	**1 %

\* 9 patientes ayant présenté 9 événements

\*\* 4 patientes ayant présenté 5 événements

## Symptômes liés à la perfusion

Pendant la première perfusion de trastuzumab, les patients ont souvent des frissons ou de la fièvre. Les autres signes ou symptômes peuvent inclure : nausées, vomissements, douleur, rigidité, céphalée, 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 à l'aide d'un analgésique ou d'un antipyrétique, comme la mépéridine ou l'acétaminophène, ou d'un antihistaminique, comme la diphenhydramine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [4]**). L'interruption de la perfusion a été rare. Certains effets indésirables des 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 mortels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [8]**).

## Hématotoxicité

Dans un essai clinique contrôlé et à répartition aléatoire portant sur le cancer du sein métastatique (H0648g), une hématotoxicité de grade 3 ou 4<sup>ii</sup> (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 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 % c. 21 %).

Lors d'un essai à répartition aléatoire contrôlé mené auprès de patientes atteintes de cancer du sein métastatique après la commercialisation du produit, le taux d'hématotoxicité était plus élevé chez les patientes recevant le trastuzumab et le docétaxel que chez celles recevant le docétaxel seul (32 % c. 22 % de neutropénie de grade 3 ou 4, selon les critères du NCI-CTC). L'incidence de neutropénie fébrile ou de sepsie neutropénique était aussi plus élevée chez les patientes traitées par le trastuzumab et le docétaxel que chez celles traitées uniquement par le docétaxel (23 % c. 17 %), voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [8]**.

## Anémie et leucopénie

Dans un essai clinique à répartition aléatoire, contrôlé et portant sur le cancer du sein métastatique, les taux d'incidence de l'anémie et de la leucopénie ont été plus élevés dans le groupe recevant le trastuzumab et la chimiothérapie (26,9 % et 41 %) – surtout dans le sous-groupe trastuzumab et anthracycline-cyclophosphamide (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 d'une toxicité de grade 3 en ce qui concerne les leucocytes, les plaquettes et l'hémoglobine était inférieure à 1 %. Aucune toxicité de grade 4 n'a été notée.

Dans l'étude B-31, l'incidence d'anémie des grades 3 à 5 était comparable entre les groupes trastuzumab plus chimiothérapie et chimiothérapie seule (3,2 % c. 3,1 %). L'incidence d'une

---

<sup>ii</sup> Toxicité hématologique de grade 3 selon l'OMS : hémoglobine, 6,5 – 7,9 g/100 mL, 65 – 70 g/L, 4,0 – 4,9 mmol/L; leucocytes (1000/mm<sup>3</sup>), 1,0 – 1,9; granulocytes (1000/mm<sup>3</sup>), 0,5 – 0,9; plaquettes (1000/mm<sup>3</sup>), 25 – 49. Toxicité hématologique de grade 4 selon l'OMS : hémoglobine < 65 g/100 mL, < 65 g/L ou < 4,0 mmol/L; leucocytes (1000/mm<sup>3</sup>) < 1,0; granulocytes (1000/mm<sup>3</sup>) < 0,5; plaquettes (1000/mm<sup>3</sup>) < 25.

leucopénie des grades 3 à 5 était plus faible chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (10,0 % c. 10,7 %).

Dans l'étude N9831, l'incidence d'anémie des grades 3 à 5 était comparable entre les groupes trastuzumab plus chimiothérapie et chimiothérapie seule (0,2 % c. 0,0 %). L'incidence d'une leucopénie des grades 3 à 5 était plus élevée chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (8,5 % c. 7,7 %).

Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence d'anémie de grade 3 ou 4 selon la classification NCI-CTC, v. 2.0, était comparable entre le groupe doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel (AC→T) (4,4 %) et le groupe doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel plus trastuzumab (AC→TH) (4,9 %). L'incidence de l'anémie de grade 3 ou 4 (8,3 %) était plus élevée dans le groupe docétaxel, carboplatine et trastuzumab (TCH) comme on peut s'y attendre en raison du profil de toxicité connu du carboplatine. L'incidence d'une leucopénie de grade 3 ou 4 selon la classification NCI-CTC, v. 2.0, était semblable chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie et celles du groupe chimiothérapie seule (AC→T : 52,7 %; AC→TH : 61,5 %; TCH : 49,9 %).

### **Thrombopénie**

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

Dans l'étude B-31 sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de thrombopénie était moins élevée chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (2,2 % dans le groupe doxorubicine plus cyclophosphamide suivis de paclitaxel plus trastuzumab [AC→TH] contre 2,5 % dans le groupe doxorubicine plus cyclophosphamide suivis de paclitaxel [AC→T]).

Dans l'étude N9831 sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de thrombopénie était moins élevée chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (0 % dans le groupe AC→TH contre 0,3 % dans le groupe AC→T [paclitaxel]).

Dans l'étude BCIRG-006 sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de thrombopénie de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (5,6 % dans le groupe AC→T [doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel] contre 6,8 % dans le groupe AC→TH).

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 était plus élevée chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (0,4 % c. 0,2 %).

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 c. 4,7 % dans le groupe AC→T) était moins élevée dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie seule. L'incidence de neutropénie (grades 3 à 5) (10,4 % dans le groupe AC→TH contre 9,9 % dans le groupe AC→T) était plus élevée dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie que dans le 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 c. 4,3 % dans le groupe AC→T) était plus élevée dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie seule. L'incidence de neutropénie (grades 3 à 5) (29,5 % dans le groupe AC→TH contre 27,3 % dans le groupe AC→T) était plus élevée dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie seule.

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

### **Infection**

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

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

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

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

### **Réactions d'hypersensibilité, dont 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 c. trastuzumab plus chimiothérapie : 3,7 % c. 3,4 % dans l'étude B-31 et 1,2 % c. 0,3 % dans l'étude N9831) était comparable dans les groupes de traitement des 2 études.

L'incidence des manifestations pulmonaires dans l'analyse originale des études sur le traitement adjuvant (16,1 % c. 7,8 % dans l'étude B-31; 4,1 % c. 1,4 % dans l'étude N9831) était plus élevée chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie que chez 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. Des événements pulmonaires mortels ont été signalés chez 4 patientes du groupe trastuzumab plus

chimiothérapie. Une seule de ces patientes avait effectivement reçu du trastuzumab. La cause du décès de ces 4 patientes était l'arrêt cardiorespiratoire, la bronchopneumonie, l'insuffisance respiratoire et la pneumonie accompagnée de fièvre neutropénique. Une pneumonite ou des infiltrats pulmonaires ont été signalés chez 20 patientes ayant participé à l'un des essais sur le traitement adjuvant. Douze de ces 20 patientes avaient reçu le trastuzumab plus la chimiothérapie. La cause de la pneumonite et des infiltrats pulmonaires était possiblement l'hypersensibilité ou la réaction d'inflammation (n = 4), la pneumonie (n = 5) ou la toxicité radio-induite (n = 1), ou encore, une cause inconnue (n = 2).

Dans la plus récente mise à jour sur l'innocuité de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 (suivi médian de 8,1 ans pour le groupe AC→TH et de 8,5 ans pour le groupe AC→T), les taux d'événements indésirables de nature pulmonaire signalés 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 taux d'événements indésirables de nature pulmonaire signalés dans l'étude N9831 étaient de 4,0 % dans le groupe AC→T + H et de 1,7 % dans le groupe AC→T. Ces résultats confirment les résultats de l'analyse originale qui avait montré un taux supérieur de manifestations pulmonaires chez les patientes traitées par le trastuzumab. La dyspnée est restée l'événement indésirable pulmonaire le plus fréquemment signalé dans les 2 études. La dyspnée peut être une conséquence de la dysfonction ventriculaire gauche.

Une pneumonite ou des infiltrats pulmonaires ont été signalés chez 26 patientes des 2 études (7 dans l'étude B-31, 18 dans l'étude N9831); 17 d'entre elles faisaient partie du groupe AC→T + H. Les 7 patientes de l'étude B-31 étaient toutes dans le groupe AC→T + H et 10 des patientes de l'étude N9831 étaient dans le groupe AC→T + H. Huit patientes ont présenté cet événement indésirable dans le groupe AC→T de l'étude N9831.

Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de réactions allergiques selon la classification NCI-CTC, v. 2.0, était de 9,4 %, de 12,3 % et de 14,9 % dans les groupes AC→T, AC→TH et TCH, respectivement.

Chez les femmes recevant le trastuzumab pour traiter un cancer du sein métastatique dans le cadre d'un essai clinique contrôlé à répartition aléatoire, l'incidence de toxicité pulmonaire était également accrue chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule (p. ex., dyspnée, 36,3 % c. 25,2 %, trouble pulmonaire, 8,1 % c. 4,8 %, œdème pulmonaire, 0,4 % c. 0 %, épanchement pleural, 6,4 % c. 3,9 %).

Durant la période post-commercialisation, de graves réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie), réactions à la perfusion et événements indésirables pulmonaires ont été signalés. Ils comprenaient : anaphylaxie, œdème de Quincke, bronchospasme, hypotension, hypoxie, dyspnée, infiltrats pulmonaires, épanchement pleural, œdème pulmonaire non cardiogénique et syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [8]**).

### **Thrombose et embolie**

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

Dans l'étude B-31, une thrombose ou une embolie (tous grades confondus) ont été signalées chez 3,8 % des patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie contre 2,7 % des patientes du groupe chimiothérapie seule. Dans l'étude N9831, une thrombose ou une embolie (tous grades confondus) ont été signalées chez 1,9 % des patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie contre 2,9 % de celles du groupe chimiothérapie seule.

L'incidence des événements indésirables thrombotiques était également plus élevée chez les patientes recevant le trastuzumab et la chimiothérapie que chez celles recevant la chimiothérapie seule, dans un essai clinique à répartition aléatoire portant sur le cancer du sein métastatique (2,1 % c. 0 %).

### **Diarrhée**

Chez les femmes recevant un traitement adjuvant contre le cancer du sein, l'incidence de diarrhée des grades 3 à 5 selon la v. 2.0 de la classification NCI-CTC (B-31 : 2,5 % c. 2,6 %; N9831 : 3,4 % c. 0,7 %) et de diarrhée des grades 1 à 4 (HERA : 7 % c. 1 %) était généralement plus élevée chez les patientes recevant le trastuzumab que chez les témoins. Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de diarrhée de grade 3 ou 4 [AC→TH : 5,6 %; TCH : 5,4 %; AC→T : 3,1 %] et des grades 1 à 4 était plus élevée [AC→TH : 51 %; TCH : 63 %; AC→T : 43 %] chez les femmes recevant le trastuzumab.

Chez les patientes recevant le trastuzumab en monothérapie pour le traitement du cancer du sein métastatique, 25 % ont eu 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 (BO18255), 109 patients (37 %) du groupe de traitement à base de trastuzumab, comparativement à 80 patients (28 %) du groupe témoin, ont eu la 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  $\geq 3$  était de 4 % dans le groupe FP et de 9 % dans le groupe FP + H.

### **Hépatotoxicité et néphrotoxicité**

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

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 au niveau du 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 la créatinine sérique des grades 3 et 4 étaient les suivantes : grade 3,  $> 3,0$  et jusqu'à  $6,0$  fois la LSN; grade 4,  $> 6,0$  fois la LSN.

---

<sup>iii</sup> Toxicité hépatique de grade 3 selon l'OMS : bilirubine,  $5,1 - 10 \times$  LSN; transaminases (ASAT, ALAT),  $5,1 - 10 \times$  LSN; phosphatase alcaline,  $5,1 - 10 \times$  LSN, où LSN représente la limite supérieure de la normale pour la population à l'étude. Toxicité hépatique de grade 4 selon l'OMS : bilirubine  $> 10 \times$  LSN; transaminases (ASAT, ALAT)  $> 10 \times$  LSN, phosphatase alcaline  $> 10 \times$  LSN, où LSN représente la limite supérieure de la normale pour la population à l'étude.

La fréquence des augmentations de grade 3 ou 4 de la créatinine sérique signalées dans chaque étude est indiquée, par traitement, au Tableau 24.

**Tableau 24. Fréquences des augmentations de la créatinine sérique des grades 3 et 4 dans les études sur le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce**

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

Études B-31 et N9831 : AC = doxorubicine et cyclophosphamide; T = paclitaxel; TH = paclitaxel plus trastuzumab  
 Étude BCIRG-006 : AC = doxorubicine et cyclophosphamide; T = docétaxel; TCH : docétaxel, carboplatine et trastuzumab

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

Dans la catégorie des troubles hépatobiliaires, une hyperbilirubinémie de grade  $\geq 3$  selon les critères CTCAE du NCI (v. 3.0) a été signalée chez 1 % des patients recevant le trastuzumab, comparativement à moins de 1 % des patients dans le groupe de chimiothérapie seule.

### Troubles hématologiques et du système lymphatique

Dans l'étude ToGA (BO18255) sur le cancer gastrique métastatique, le pourcentage total de patients ayant présenté un événement indésirable de grade  $\geq 3$  dans la catégorie des troubles hématologiques et du système lymphatique (classification par appareil, système ou organe) de la classification NCI-CTC, v. 3.0, était de 38 % dans le groupe FP et de 40 % dans le groupe FP + H.

**Tableau 25. Troubles hématologiques et du système lymphatique : événements indésirables de grade  $\geq 3$  le plus souvent signalés à un taux d'incidence  $\geq 1$  %**

	FP et cisplatine (N = 290) (% de patientes dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab + FP et 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 %

### 9.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques

#### Cancer du sein au stade précoce

#### Essai HERA (traitement adjuvant séquentiel : emploi du trastuzumab après une intervention chirurgicale et une chimiothérapie)

#### Liste des événements indésirables survenus 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→T + H)

**Allergie et immunologie** : allergie - autre, réaction auto-immune

**Audition et ouïe** : ouïe - autre, oreille interne - ouïe, oreille moyenne - ouïe

**Sang et moelle osseuse** : hématologie - autre, hémolyse, transfusion de plaquettes, transfusion de culots globulaires

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

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

**Coagulation** : coagulation - autre, temps de prothrombine

**Symptômes constitutionnels** : symptômes constitutionnels - autre, rigidité ou frissons\*, perte pondérale

**Dermatologie et peau** : ecchymose (en l'absence de thrombopénie), dermatite, peau sèche, érythème polymorphe, bouffées vasomotrices, réaction cutanée mains-pieds, réaction au point d'injection, changement dans la pigmentation, urticaire (zébrures, papules), plaie non infectieuse

**Endocrine** : endocrine - autre, féminisation de l'homme, hypothyroïdie, syndrome d'antidiurèse inappropriée

**Gastro-intestinal** : colite, ulcère duodéal, dysphagie, dysphagie œsophagienne, flatulence, ulcère gastrique, gastrite, bouche sèche, mucosite radio-induite, pancréatite, proctite, modifications des glandes salivaires, trouble de l'odorat

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

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

**Infection et neutropénie fébrile** : infection liée au cathéter

**Lymphatique** : lymphatique - autre

**Métabolisme et épreuves de laboratoire** : amylase, CPK (créatinine phosphokinase), hypocalcémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypertriglycémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, lipase, métabolique - autre

**Musculosquelettique** : arthrite, faiblesse musculaire, ostéonécrose

**Neurologie** : arachnoïdite, méningisme, radiculite, ischémie vasculaire cérébrale du SNC\*, confusion, trouble cognitif ou trouble d'apprentissage, délire, niveau de conscience diminué, mouvements extrapyramidaux ou involontaires, agitation, leucoencéphalopathie, perte de mémoire, neurologique - autre, neuropathie crânienne, trouble de la personnalité ou du comportement, convulsions, trouble du langage, tremblement, vertige

**Non codé** : terme brut inconnu

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

**Douleur** : dysménorrhée, dyspareunie, mal d'oreille (otalgie), douleur radio-induite, douleur pelvienne, douleur pleurétique, douleur rectale ou périmrectale (proctalgie), douleur tumorale

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

**Morbidité radio-induite** : radiations - autre

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

**Fonction sexuelle et reproductive** : libido, fonction sexuelle et reproductive - autre

\* Le terme pour l'événement indésirable est détaillé sur la fiche d'observation des événements indésirables.

### **Liste des événements indésirables survenus 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 et ouïe** : oreille interne et ouïe

**Sang et moelle osseuse** : cellularité de la moelle osseuse, hémoglobine\*, plaquettes\*, transfusion de plaquettes, transfusion de 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 ou péricardite, phlébite (superficielle), ischémie artérielle viscérale (non myocardique)

**Symptômes constitutionnels** : fièvre (en l'absence de neutropénie), rigidité ou frissons, gain pondéral, perte pondérale

**Dermatologie et peau** : dermatite, érythème polymorphe, réaction cutanée pieds-mains, réaction au point d'injection, photosensibilité, dermatite radio-induite, éruption cutanée ou desquamation, peau - autre, plaie infectieuse

**Endocrine** : endocrine - autre, hypothyroïdie, syndrome d'antidiurèse inappropriée

**Gastro-intestinal** : anorexie, colite, constipation, déshydratation, diarrhée avec colostomie antérieure\*, dyspepsie, gastro-intestinal - autre, iléus, stomatite ou pharyngite\*

**Hémorragie** : hémorragie ou saignement du SNC, hémorragie ou saignement avec thrombopénie

**Hépatique** : ASAT, ALAT

**Lymphatique** : lymphatique\*

**Métabolisme et épreuves de laboratoire** : hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie

**Musculosquelettique** : arthrite

**Neurologie** : ataxie (incoordination), ischémie vasculaire cérébrale du SNC, confusion, étourdissements ou vertige, hallucinations, insomnie, perte de mémoire, altération de l'humeur - anxiété ou agitation, altération de l'humeur - dépression, trouble du langage, syncope (évanouissement)

**Oculaire et visuel** : conjonctivite

**Douleur** : douleur ou crampes abdominales, douleur osseuse, dyspareunie, céphalée, douleur neuropathique, douleur - autre, douleur pleurétique

**Pulmonaire** : syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), apnée, toux, volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), hypoxie, épanchement pleural (non malin), fibrose pulmonaire, pulmonaire - autre

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

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

\* Le terme pour l'événement indésirable est détaillé sur la fiche d'observation des événements indésirables.

### **Liste des événements indésirables survenus à un taux d'incidence < 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC, v. 2.0**

**Allergie et immunologie** : vasculite

**Audition et ouïe** : conduit auditif externe

**Sang et moelle osseuse** : leucocytes (nombre total de globules blancs), plaquettes, transfusion de plaquettes, transfusion de culots globulaires

**Cardiovasculaire (général)** : ischémie vasculaire cérébrale dans le SNC, hypertension, hypotension, phlébite (superficielle), thrombose ou embolie, ischémie cardiaque ou infarctus, œdème, myocardite

**Cardiovasculaire (arythmie) :** tachycardie sinusale, épisode vasovagal, anomalie de la conduction ou bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie sinusale, arythmie ventriculaire (extrasystole ventriculaire, bigéminie, trigéminie, tachycardie ventriculaire)

**Dermatologie et 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 (zébrures)

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

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

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

**Endocrine :** traits cushingoïdes (p. ex., visage en forme de lune avec ou sans bosse de bison, obésité abdominale, vergetures), hypothyroïdie

**Métabolisme et épreuves de laboratoire :** hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypernatrémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hyponatrémie

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

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

**Oculaire et visuel :** cataracte, glaucome, vision - vision double (diplopie), vision - points lumineux, corps flottants, vision - cécité nocturne (nyctalopie), vision - photophobie

**Douleur :** dysménorrhée, dyspareunie, douleur radio-induite, douleur pelvienne, douleur pleurétique, douleur rectale ou pérectale (proctalgie), douleur thoracique (non cardiaque et non pleurétique)

**Pulmonaire :** apnée, volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), hoquet, épanchement pleural (non malin), fibrose pulmonaire, pneumonite ou infiltrats pulmonaires, pneumothorax, dyspnée (essoufflement)

**Rénal et génito-urinaire :** spasmes de la vessie, créatinine, protéinurie, insuffisance rénale, rétention urinaire, changement de la couleur de l'urine (non lié à une cause alimentaire ou physiologique, p. ex. bilirubine, urine concentrée, hématurie)

#### **Liste des événements indésirables survenus 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, ascite, asthénie, odeur corporelle, cellulite, douleur thoracique rétrosternale, frissons, troubles du collagène, granulome, halitose, céphalée, hernie, altération des niveaux hormonaux, hydrocéphalie, hypothermie, trouble du système immunitaire, infection, infection fongique, infection parasitaire, œdème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, résultats des épreuves de



laboratoire anormaux, malaise, trouble des muqueuses, rigidité du cou, nécrose, néoplasie, douleur pelvienne, péritonite, réaction de photosensibilité, lésion radio-induite, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, infection virale

**Événements indésirables cardiaques (organisme entier) :** douleur thoracique rétrosternale, 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 à l'électrocardiogramme, endocardite, extrasystoles, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, malformation cardiaque, hyperkinésie, hyperlipidémie, hypokinésie, hypotension, hypertonie, insuffisance cardiaque gauche, ischémie myocardique, pâleur, palpitations, péricardite, trouble vasculaire périphérique, angiome stellaire, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, syncope, onde T inversée, tachycardie, thrombophlébite, varices, anomalie vasculaire, trouble vasculaire, augmentation de la pression veineuse, extrasystoles ventriculaires, œdème périphérique

**Appareil digestif :** cholécystite, cholélithiase, cirrhose hépatique, colite, constipation, diarrhée, dysphagie, éructations, hémorragie œsophagienne, incontinence fécale, augmentation de la gammaglutamyl transpeptidase, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, hépatite, hépatomégalie, augmentation de l'appétit, ictère, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, nécrose hépatique, sensibilité hépatique, méléna, ulcérations buccales, nausées, candidose buccale, ulcère gastrique perforé, abcès parodontal, proctite, hémorragie rectale, sialoadénite, atonie de l'estomac, stomatite, décoloration de la langue, trouble de la langue, œdème de la langue, trouble dentaire, malformation dentaire, vomissements

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

**Sang et lymphes :** anémie aplasique, ecchymose, hémolyse, anémie hypochrome, leucopénie, lymphadénopathie, anémie macrocytique, trouble myéloprolifératif, pancytopénie, pétéchies, purpura, thrombopénie

**Métabolisme et nutrition :** acidose, albuminurie, augmentation de l'azote uréique du sang, anomalie électrolytique, anomalie enzymatique, œdème généralisé, anomalie de la cicatrisation, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypoglycémie, hypophosphatémie, hypoprotéïnémie, hypovolémie, augmentation de la lactico-déshydrogénase, dépôts graisseux dans le foie, alcalose respiratoire, soif, urémie, perte pondérale

**Appareil musculosquelettique :** 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, bouche sèche, dysautonomie, labilité émotionnelle, paralysie faciale, grand mal, hyperesthésie, hyperkinésie, hypoesthésie, hypokinésie, iléus, incoordination, augmentation de la salivation, myélite, myoclonie, nervosité, névralgie, nystagmus, paresthésie, névrite périphérique, diminution des réflexes, somnolence, pensées anormales, 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 polymorphe, dermatite exfoliative, dermatite fongique, furonculose, trouble capillaire, zona, hirsutisme, ichtyose, éruption maculopapuleuse, psoriasis, éruption pustuleuse, néoplasie cutanée bénigne, carcinome cutané, décoloration cutanée, granulome cutané, hypertrophie cutanée, nodule cutané, ulcère cutané, transpiration, érythème vésiculobulleux

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

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

### **Cancer gastrique métastatique**

#### **Liste des effets indésirables survenus à une incidence < 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)**

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

**Troubles oculaires :** sécheresse oculaire

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

**Organisme entier et point d'administration :** maladie pseudogrippale, trouble des muqueuses

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

**Infections et infestations :** bronchite, cellulite, zona, infection des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire, sepsie neutropénique, paronychie, rhinite, sepsie, 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 de la kaliémie, diminution de la tension artérielle, diminution de la fraction d'éjection, augmentation du taux de gammaglutamyl transpeptidase, augmentation des transaminases, diminution de la numération leucocytaire

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** baisse de l'appétit, rétention liquidienne

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** arthrite, enflure articulaire

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

**Troubles du rein et des voies urinaires** : trouble rénal

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

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

#### 9.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

**Tableau 26. Effets indésirables identifiés après la mise en marché**

<b>Classification par appareil, système ou organe</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations	Cystite Sepsie neutropénique
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Hypoprothrombinémie Thrombopénie immunitaire
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactoïde Anaphylaxie Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale
Troubles oculaires	Madarose
Troubles cardiaques	Choc cardiogénique Tachycardie Épanchement péricardique
Troubles respiratoires, thoraciques et 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 du rein et des voies urinaires	Glomérulopathie Insuffisance rénale
Troubles gravidiques, puerpéraux et périnataux	Hypoplasie pulmonaire Hypoplasie rénale Oligoamnios

## Événements indésirables

Les événements indésirables signalés chez les patients ayant reçu le trastuzumab sont précisés au Tableau 27.

Tableau 27. Événements indésirables

Classification par appareil, système ou organe	Événement indésirable
Infections et infestations	Méningite Bronchite
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Leucémie
Troubles du système nerveux	Trouble vasculaire cérébral Léthargie Coma
Troubles de l'oreille ou du labyrinthe	Vertige
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hoquet Dyspnée d'effort
Troubles gastro-intestinaux	Gastrite Pancréatite
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique
Troubles du rein et des voies urinaires	Dysurie
Troubles des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Gêne thoracique

## 10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 10.1 Aperçu

Le trastuzumab n'a fait l'objet d'aucune étude en règle sur les interactions médicamenteuses chez l'humain.

### 10.2 Interactions médicament-médicaments

Aucun signe évoquant fortement une interaction cliniquement importante avec les médicaments utilisés en concomitance dans les études cliniques n'a été noté. Toutefois, l'administration concomitante de paclitaxel et de trastuzumab a réduit de moitié la clairance du trastuzumab dans une étude sur des primates non humains. Lors d'une étude clinique, le taux sérique de trastuzumab semblait être multiplié par 1,5 lorsque le trastuzumab était administré avec du paclitaxel, mais cette observation n'a pu être confirmée par une étude pharmacocinétique de population (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique [11.2]**).

Une étude pharmacocinétique de population a été réalisée avec les données des études de phases I et II et celles de l'étude pivot de phase 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 clinique de la doxorubicine ou de l'épirubicine en présence de trastuzumab, ni de la nature exacte d'une interaction éventuelle avec ces médicaments.

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

## 11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 11.1 Mode d'action

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

Le proto-oncogène HER2 (ou c-erbB2) code pour une protéine de type récepteur qui a une seule région transmembranaire et un poids moléculaire de 185 kDa et qui est structuralement apparentée au récepteur du facteur de croissance épidermique. Il y a 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 – où les techniques d'immunohistochimie et d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou d'hybridation *in situ* chromogène (CISH) ont été employées – ont montré une grande variation de la positivité de HER2 allant de 6,8 % à 34,0 % pour l'IHC et de 7,1 % à 42,6 % pour la méthode FISH. L'amplification du gène HER2 entraîne une augmentation de l'expression de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales, ce qui donne lieu à l'activation constitutive de la protéine HER2. Les études indiquent que les patients dont la tumeur surexprime HER2 ont une survie sans maladie plus courte que les patients qui ont une tumeur sans surexpression de HER2. Il est possible de déterminer le niveau de surexpression de la protéine HER2 à l'aide d'une évaluation immunohistochimique de blocs de tissu tumoral fixé ou de la méthode ELISA sur des échantillons de tissu ou de sérum, ou encore de la technique d'hybridation *in situ* en fluorescence. Remarque : Jusqu'à présent, seules les données obtenues par la méthode de coloration immunohistochimique sont applicables au traitement par le trastuzumab (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sélection des patients et tests diagnostiques [8]**).

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 dépendante des anticorps (CCDA). *In vitro*, la CCDA induite par le trastuzumab vise les cellules cancéreuses qui surexpriment HER2 de préférence aux cellules cancéreuses qui ne surexpriment pas HER2.

## 11.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du trastuzumab a été étudiée 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 1 fois par semaine dépendait de la dose aux doses inférieures à 100 mg. La demi-vie moyenne a augmenté en fonction de l'augmentation de la dose, mais la clairance a diminué. 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 et cancer du sein métastatique

Une étude pharmacocinétique de population a été réalisée à partir des données des études de phases I et II et de celles de l'étude pivot de phase 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 % : de 25,5 à 32,8 jours). La variabilité interindividuelle de la clairance et du volume de distribution était de 43 % et de 29 % (coefficient de variation), respectivement. Ces valeurs sont inférieures à celles obtenues avec le modèle de base. Une aire sous la courbe (ASC) hebdomadaire de 578 mg•jour/L à l'état d'équilibre, 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 (min. et max. : 22 et 28 semaines; valeur estimée en multipliant par 6 la demi-vie d'élimination terminale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité [8]**).

Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce qui ont reçu du 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 3 semaines, l'atteinte d'un état d'équilibre a été constatée (voir le Tableau 28 ci-dessous). Les concentrations étaient comparables à celles signalées auparavant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

**Tableau 28. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab chez les patientes traitées par le trastuzumab pendant 1 an (population échantillonnée de l'analyse pharmacocinétique)**

Paramètre pharmacocinétique	Cycle 18 (trastuzumab pendant 1 an)
	Moyenne ± É.-T. (n)
$C_{max}$ (mcg/mL)	225 ± 30 (30)
Concentration – jour 21* (mcg/mL)	68,9 ± 14 (28)
Concentration – jour 42 (mcg/mL)	30,7 ± 14 (28)
ASC <sub>0-21j</sub> (jour•mcg/mL)	2260 ± 340 (28)
ASC <sub>0-42j</sub> (jour•mcg/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 chez les patientes les jours 14 et 28.

ASC = aire sous la courbe;  $C_{\max}$  = concentration maximale;  $C_{\min}$  = concentration minimale;  
É-T = écart-type

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 le taux sérique 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  $\mu\text{mol/L}$ ) ne modifient pas le devenir du trastuzumab. Aucune étude d'interaction en règle n'a été effectuée.

### **Cancer gastrique métastatique**

Une analyse pharmacocinétique de population, réalisée à partir des données de l'étude de phase III ToGA (BO18255), a été utilisée pour estimer la pharmacocinétique du produit à l'état d'équilibre chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique qui recevaient le trastuzumab aux 3 semaines à raison d'une dose d'attaque de 8 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg aux 3 semaines. Dans cette évaluation, la clairance typique du trastuzumab était de 0,378 L/jour, le volume de distribution typique était de 3,91 L et la demi-vie correspondante à l'état d'équilibre, 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 de 1030 mg·jour/L; la concentration maximale ( $C_{\max}$ ) médiane à l'état d'équilibre est de 128 mg/L; enfin, la valeur médiane de la concentration minimale ( $C_{\min}$ ) à l'état d'équilibre est de 23 mg/L. Les concentrations à l'état d'équilibre devraient être atteintes en 49 jours (4 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 observée chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique, ce qui donne lieu à une ASC, à une  $C_{\max}$  et à une  $C_{\min}$  inférieures à l'état d'équilibre.

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

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

## **12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

Les flacons de KANJINTI (trastuzumab) sont stables à une température de 2 à 8 °C avant la reconstitution.

Lorsqu'un flacon de 420 mg de KANJINTI est reconstitué à l'aide d'eau bactériostatique pour injection (flacon fourni) contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %, la solution reconstituée est stable pendant 28 jours si elle est réfrigérée à une température de 2 à 8 °C; la solution peut être

conservée pour un usage multiple. Il faut jeter toute portion inutilisée de cette solution reconstituée après 28 jours.

Lorsque KANJINTI est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection (non fournie), la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement, et toute portion inutilisée doit être éliminée. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée pendant une période allant jusqu'à 24 heures à une température de 2 à 8 °C; il faut jeter toute portion inutilisée de cette solution après 24 heures.

### **Ne pas congeler la solution de KANJINTI reconstituée.**

La solution de KANJINTI pour perfusion diluée dans des sacs de chlorure de polyvinyle, de polyéthylène ou de polypropylène contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, s'est révélée stable pendant 24 heures avant l'utilisation à des températures atteignant 30 °C. Cependant, comme la solution de KANJINTI diluée ne contient aucun agent de conservation efficace, les solutions reconstituées et diluées doivent être conservées au réfrigérateur (de 2 à 8 °C). Sur le plan microbiologique, la solution de KANJINTI pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Le produit n'a pas été conçu pour être entreposé après sa dilution, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Il a été démontré qu'après reconstitution dans des conditions aseptiques avec de l'eau stérile pour injection et après dilution dans des sacs à perfusion i.v. en polychlorure de vinyle, en polyéthylène ou en polypropylène contenant du chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %), la stabilité chimique et physique de la solution de KANJINTI peut aller jusqu'à 35 jours à une température de 2 à 8 °C, puis jusqu'à 48 heures à une température ne dépassant pas 30 °C.

## **13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

Il faut suivre à la lettre les directives qui suivent pour la manipulation et l'élimination des seringues et des autres objets pointus et tranchants utilisés avec les médicaments.

- Ne réutilisez jamais les aiguilles et les 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 des déchets ou du contenant lorsqu'il est plein.

### **Élimination des médicaments inutilisés ou périmés**

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



## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 14 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

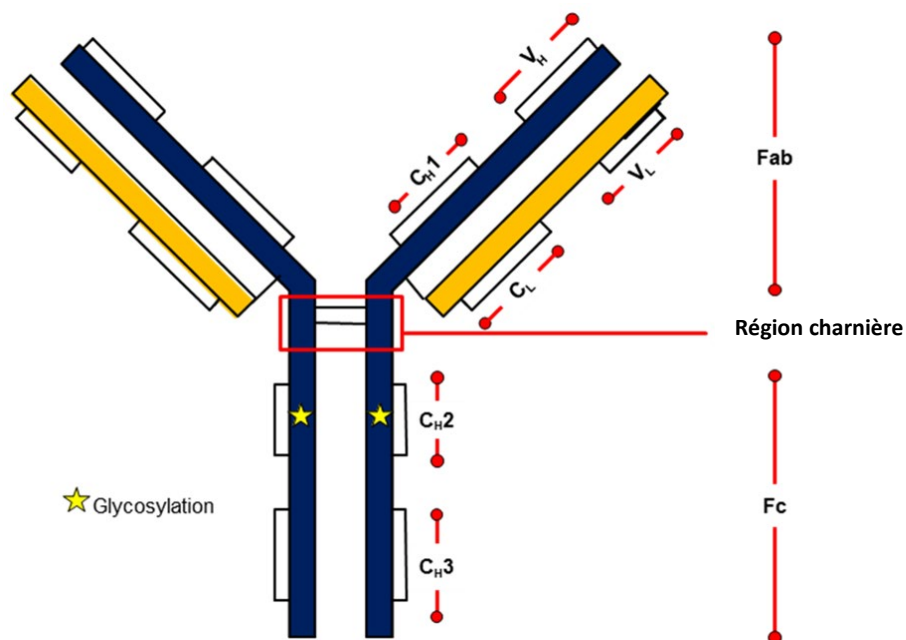
Nom propre : trastuzumab

Nom chimique : anticorps monoclonal anti-HER2

Formule moléculaire et masse moléculaire :

La formule moléculaire pour l'isoforme de chaîne lourde (HC) prédominant de KANJINTI (glycine C-terminale) est  $C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$ , en excluant les glycanes à liaison N-terminale. La formule moléculaire pour l'isoforme de chaîne légère (LC) de KANJINTI est  $C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$ . La masse théorique de l'anticorps KANJINTI pleinement assemblé, comportant des ponts disulfures et une glycine C-terminale de chaîne lourde, sans l'ajout des glycanes à liaison N-terminale, est de 145,168 daltons (Da). La formule empirique de la fraction glycanne prédominante, A2G0F, est  $C_{56}H_{92}N_4O_{39}$ ; sa masse empirique est de 1 445 Da. Donc, la masse théorique de KANJINTI glycosylé contenant des glycanes A2G0F (1 par chaîne lourde) est de 148,219 Da. La masse prédominante de KANJINTI établie de manière expérimentale est de 148,222 Da, ce qui concorde avec la valeur théorique.

Formule développée :



Les chaînes lourdes sont bleues et les chaînes légères sont orangées.

$V_H$  est le domaine variable de la chaîne lourde.

$C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  et  $C_{H3}$  sont les domaines constants de la chaîne lourde.

$V_L$  est le domaine variable de la chaîne légère.

$C_L$  est le domaine constant de la chaîne légère.

Fab est le fragment liant l'antigène.

Fc est le fragment cristallisable.

Propriétés physicochimiques :

KANJINTI (trastuzumab) est une poudre lyophilisée stérile, de couleur blanche à jaune pâle, sans agent de conservation.

## Caractéristiques du produit

KANJINTI (trastuzumab) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (obtenu par génie génétique) qui se lie sélectivement et avec une forte affinité au domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) dans un essai cellulaire (Kd = 5 nM). L'anticorps est une IgG1 kappa qui contient des régions charpentes humaines et les régions déterminant la complémentarité (CDR) d'un anticorps murin (4D5) qui se fixe à HER2.

L'anticorps humanisé dirigé contre HER2 est produit par une culture en suspension de cellules de mammifère (ovaires de hamsters chinois [CHO]) dans un milieu nutritif contenant de la généticine, un antibiotique. La généticine n'est pas décelable dans le produit final.

La dénomination de l'anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-p185<sup>HER2</sup> (rhuMAB HER2) adoptée aux États-Unis (USAN) est le trastuzumab. Le trastuzumab est un anticorps (IgG1) monoclonal humanisé hautement purifié et composé de 1 328 acides aminés.

## 15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

### 15.1 Conception de l'essai comparatif et aspects démographiques de l'étude

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité de KANJINTI et du médicament biologique de référence comprennent :

- Une étude clinique pivot comparative portant sur la pharmacocinétique (PK) (étude 20130119) à laquelle ont participé des volontaires de sexe masculin en bonne santé.
- Une étude clinique pivot comparative portant sur l'efficacité et l'innocuité (étude 20120283) à laquelle ont participé des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ au stade précoce.

Un aperçu de la conception des essais et des caractéristiques démographiques des sujets admis à chacun des essais est présenté au Tableau 29.

**Tableau 29. Résumé de la conception des essais et des caractéristiques démographiques des sujets**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n)	Âge moyen (min. – max.)	Sexe (n)
20130119 Similarité pharmacocinétique	Étude de phase I, à répartition aléatoire, à dose unique, menée à simple insu et en mode parallèle, comportant 3 groupes et portant sur la similarité pharmacocinétique des produits chez des sujets sains de sexe masculin	KANJINTI	50	25,8 (18 - 42)	Hommes (157)
		HERCEPTIN (É.-U.)	52	25,4 (18 - 41)	
		HERCEPTIN (UE)	55	25,6 (18 - 38)	
		6 mg/kg Perfusion i.v. Dose unique			

**Tableau 29. Résumé de la conception des essais et des caractéristiques démographiques des sujets**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n)	Âge moyen (min. – max.)	Sexe (n)
20120283 Efficacité et innocuité	Étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par un produit actif à laquelle ont participé des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ au stade précoce	<u>Phase de traitement néoadjuvant</u> KANJINTI ou HERCEPTIN (UE)	364	52,7 (26 - 79)	Femmes (725)
		Dose d'attaque de 8 mg/kg par voie i.v., suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg + paclitaxel à 175 mg/m <sup>2</sup> Perfusion i.v. Toutes les 3 semaines pour un total de 4 cycles <u>Phase de traitement adjuvant<sup>a</sup></u> KANJINTI ou HERCEPTIN (UE) 6 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines pendant tout au plus un an à partir de la 1 <sup>re</sup> administration du médicament pendant la phase de traitement néoadjuvant	361	52,8 (28 - 85)	

HERCEPTIN (UE) = trastuzumab provenant de l'Union européenne; HERCEPTIN (É.-U.) = trastuzumab provenant des États-Unis; i.v. = intraveineux.

<sup>a</sup>Phase de traitement adjuvant : Les femmes qui ont d'abord reçu KANJINTI au cours de la période de traitement néoadjuvant ont continué de recevoir KANJINTI pendant la période de traitement adjuvant (groupe KANJINTI-KANJINTI). Les femmes qui ont d'abord reçu HERCEPTIN au cours de la période de traitement néoadjuvant ont été réparties de façon aléatoire et ont soit continué de recevoir HERCEPTIN (groupe HERCEPTIN-HERCEPTIN) ou sont passées à KANJINTI (groupe HERCEPTIN-KANJINTI); l'objectif était d'évaluer toute conséquence éventuelle d'une telle transition sur l'innocuité ou l'immunogénicité.

L'administration de trastuzumab comme traitement néoadjuvant à des patients atteints de cancer du sein au stade précoce est un modèle permettant l'évaluation comparative de l'innocuité et de l'efficacité cliniques; cela dit, il ne s'agit pas d'une indication approuvée au Canada.

## 15.2 Résultats des études comparatives

### 15.2.1 Études comparatives sur la biodisponibilité

#### 15.2.1.1 Pharmacocinétique

##### Étude comparative sur la pharmacocinétique – Étude 20130119

Lors des comparaisons de KANJINTI à HERCEPTIN (É.-U.), de KANJINTI à HERCEPTIN (UE) et de HERCEPTIN (É.-U.) à HERCEPTIN (UE) sur le plan des paramètres pharmacocinétiques après une perfusion unique de 6 mg/kg par voie i.v., les intervalles de confiance (IC) à 90 % relatifs aux rapports des moyennes géométriques se situaient entièrement à l'intérieur des limites prédéfinies de 0,80 à 1,25 pour les paramètres de l'ASC<sub>inf</sub>, de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>dern</sub> (Tableau 30). Par conséquent, la similarité pharmacocinétique de KANJINTI et de HERCEPTIN a été confirmée.

Les analyses statistiques des paramètres pharmacocinétiques de KANJINTI et de HERCEPTIN (UE) sont présentées au Tableau 30.

**Tableau 30. Analyse des paramètres pharmacocinétiques (à partir des données mesurées) (étude 20130119; population de l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques)**

<b>Trastuzumab (1 x 6 mg/kg) à partir des données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique (méthode des MC) Moyenne arithmétique (% du CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>KANJINTI<sup>a</sup></b>	<b>HERCEPTIN (UE) Roche</b>	<b>Rapport (%) des MG (méthode des MC)</b>	<b>Rapport des IC à 90 % (%)</b>
ASC <sub>dern</sub> (µg•h/mL)	33811,7 35 455,1 (17)	33748,2 <sup>b</sup> 35 376,0 (17)	100,0	94,8 - 105,9
ASC <sub>inf</sub> (µg•hr/mL)	34061,4 35 785,1 (18)	33947,0 <sup>b</sup> 35 635,2 (18)	100,0	94,8 - 106,2
C <sub>max</sub> (µg/mL)	135,9 140,6 (13)	136,9 <sup>c</sup> 141,5 (12)	99,0	95,4 - 103,4
T <sub>max</sub> (heure) <sup>1</sup>	2,0 (1,5 – 5,0)	2,0 <sup>c</sup> (1,6 – 24,0)		
T <sub>1/2</sub> (heure) <sup>2</sup>	169,4 (18)	154,8 <sup>b</sup> (22)		

ASC<sub>inf</sub> = aire sous la courbe concentration sérique-temps de 0 à l'infini; ASC<sub>dern</sub> = aire sous la courbe concentration sérique-temps de 0 jusqu'au moment de la dernière concentration quantifiable; C<sub>max</sub> = concentration maximale du médicament mesurée; IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; MG = moyenne géométrique; n = nombre de sujets pour qui on disposait de données évaluables; T<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination terminale; T<sub>max</sub> = temps où la concentration sérique maximale a été observée; UE = Union européenne.

<sup>a</sup> n = 50; <sup>b</sup> n = 46; <sup>c</sup> n = 54

<sup>1</sup> Exprimée sous forme de médiane (écart) seulement

<sup>2</sup> Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (% du CV) seulement

## 15.2.2 Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité

### 15.2.2.1 Efficacité

#### Étude 20120283

L'étude comparative sur l'efficacité et l'innocuité cliniques (étude 20120283) a été conçue pour écarter toute différence cliniquement significative entre KANJINTI et HERCEPTIN sur les plans de l'innocuité, de l'efficacité et de l'immunogénicité. Ont été incluses dans l'étude des femmes de 18 ans et plus atteintes d'un cancer du sein invasif confirmé par analyse histologique chez qui était prévu un traitement par chimiothérapie néoadjuvante, résection de la tumeur mammaire et curage des ganglions lymphatiques sentinelles ou axillaires. Les patientes admissibles étaient atteintes d'un cancer HER2-positif (défini comme une surexpression de HER2 de 3+ selon l'analyse immunohistochimique ou une amplification de HER2 confirmée par hybridation *in situ* en fluorescence).

Les coparamètres principaux d'efficacité étaient la différence de risques (DR) et le risque relatif (RR) pour la réponse pathologique complète (pRC) dans le tissu mammaire et les ganglions lymphatiques axillaires prélevés durant l'intervention chirurgicale; cette pRC était définie comme l'absence de cellules tumorales invasives dans le tissu mammaire et les ganglions lymphatiques axillaires, indépendamment d'un carcinome canalaire *in situ* (CCIS) résiduel, selon l'évaluation par un laboratoire local des échantillons tumoraux. Une évaluation par un laboratoire central des mêmes échantillons tumoraux a également été menée par des pathologistes indépendants (avec insu) afin de réduire la variabilité entre pathologistes et de fournir des évaluations plus uniformes en comparaison avec les évaluations effectuées par les laboratoires locaux.

**Tableau 31. Différence de risques pour la réponse pathologique complète dans le tissu mammaire et les ganglions lymphatiques axillaires, population en IDT avec INR, évaluation par laboratoire central (étude 20120283)**

	KANJINTI (N = 364)	HERCEPTIN (UE) (N = 352)
pRC <sup>a</sup> , n (%)		
Oui	162 (44,5)	138 (39,2)
(IC à 95 %)	(39,4 - 49,6)	(34,1 - 44,3)
DR (KANJINTI - HERCEPTIN) <sup>b</sup> (%)		5,1
IC à 95 % pour la DR <sup>b</sup>		(-2,0 - 12,3)

DR = différence de risques; IDT = intention de traiter; INR = imputation des non-répondants; pRC = réponse pathologique complète; RR = risque relatif

<sup>a</sup> La pRC est définie comme l'absence de cellules tumorales invasives dans le tissu mammaire et les ganglions lymphatiques axillaires, indépendamment d'un carcinome canalaire *in situ* résiduel.

<sup>b</sup> Les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance ont été évalués à l'aide d'un modèle linéaire généralisé, ajusté selon les facteurs de stratification corrigés de la répartition aléatoire suivants : stade réel de la tumeur, état réel des ganglions, statut réel relatif aux récepteurs hormonaux, schéma posologique réel du paclitaxel et région géographique réelle.

D'après l'analyse de la DR pour la pRC évaluée par un laboratoire central dans la population en IDT avec INR, l'IC à 95 % pour la DR (-2,0 %, 12,3 %) se situe à l'intérieur des marges d'équivalence prédéfinies de  $\pm 13$  %.

### 15.2.2.2 Innocuité

Les types, la fréquence et la gravité des événements indésirables étaient comparables pour le produit biosimilaire et le médicament biologique de référence, et n'ont pas été affectés par une quelconque transition de HERCEPTIN à KANJINTI.

### 15.2.2.3 Immunogénicité

Dans l'étude 20120283, on a noté la présence d'anticorps anti-médicament (AAM) liant chez un total de huit sujets (1,1 %) à un moment ou à un autre pendant l'étude, deux sujets (0,6 %) dans le groupe KANJINTI-KANJINTI et deux sujets (1,1 %) dans le groupe HERCEPTIN-HERCEPTIN. Deux sujets (0,6 %) du groupe KANJINTI-KANJINTI et un sujet (0,5 %) du groupe HERCEPTIN-HERCEPTIN ont présenté des AAM liants à un moment ou à un autre pendant l'étude (AAM liants observés pendant l'étude, alors qu'au début de l'étude soit les résultats n'étaient pas connus, soit ils indiquaient l'absence d'AAM). Tous les résultats positifs aux tests de dépistage des AAM étaient transitoires, et aucun sujet n'a obtenu de résultat positif au dépistage d'AAM neutralisants à un moment quelconque pendant l'étude. L'immunogénicité de KANJINTI était faible et correspondait à celle d'HERCEPTIN.

## 16 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES

### 16.1 Études pharmacodynamiques comparatives non cliniques

#### Études *in vitro*

Une évaluation détaillée des similarités fonctionnelles a été conçue dans le but de corroborer les similarités entre KANJINTI et HERCEPTIN en comparant l'activité biologique ainsi que les propriétés immuno-chimiques de KANJINTI et d'HERCEPTIN à l'aide d'analyses *in vitro* et cellulaires et de modèles de xénogreffes.

Les essais de pharmacologie *in vitro* ont porté sur l'inhibition de la prolifération des cellules BT-474 (cellules humaines de cancer du sein métastatique surexprimant HER2 de manière endogène) utilisées pour évaluer la puissance du médicament, l'inhibition de la prolifération des cellules NCI-N87 (cellules humaines de cancer gastrique surexprimant HER2), la phosphorylation de l'AKT, la liaison à HER2 et la cinétique de la liaison à HER2. En ce qui concerne les effets biologiques médiés par le Fc, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) dans les cellules surexprimant HER2 ainsi que l'absence d'activité dans les cellules HER2 négatives ont été évaluées. La liaison aux récepteurs Fc gamma (FcyRIa/FcyRIIa/FcyRIIb/ FcyRIIIa [type F/V]/FcyRIIIb), au récepteur néonatal de Fc (FcRn) et au composant du complément (C1q), ainsi que l'absence de cytotoxicité dépendante du complément (CDC) ont également été évaluées.

Les résultats cumulés des essais *in vitro* et *in vivo* corroborent la similarité fonctionnelle entre KANJINTI et HERCEPTIN.

### 16.2 Études comparatives sur la toxicité

Une étude sur la toxicité de doses répétées de KANJINTI et de HERCEPTIN administrées par voie intraveineuse (25 mg/kg par voie i.v., deux fois par semaine pendant 4 semaines; n = 6 par groupe) a été menée sur des macaques de Buffon femelles. KANJINTI et HERCEPTIN étaient tous deux bien tolérés et aucun effet lié aux médicaments testés n'a été observé en ce qui concerne les signes cliniques, le poids corporel, la tension artérielle, l'examen ophtalmologique, l'électrocardiogramme, les paramètres hématologiques, l'examen des urines, le taux sérique de troponine cardiaque I, le poids des organes ou les observations macroscopiques à la nécropsie. Dans l'ensemble, KANJINTI et HERCEPTIN ont montré des profils de toxicocinétique comparables, et aucun effet toxique inattendu n'a été observé.

Dans une étude de 14 jours sur la toxicité de doses répétées administrées à des rats (25 mg/kg par voie i.v., deux fois par semaine; n = 10 rats Sprague-Dawley/sexe/groupe), aucun effet lié à KANJINTI ou à HERCEPTIN n'a été observé.

Lors d'une étude portant sur la réaction croisée dans des tissus humains congelés, l'emplacement cellulaire et la distribution de la coloration étaient comparables pour KANJINTI et HERCEPTIN, en plus de concorder avec les données sur le trastuzumab publiquement accessibles.

## 17 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

### 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 3 semaines pendant 1 an, avec la mise en observation chez des patientes atteintes de cancer du sein HER2+ au stade précoce, après une intervention chirurgicale, une chimiothérapie établie et une radiothérapie (le cas échéant).
- Les études B-31 du NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) et N9831 du NCCTG (*North Central Cancer Treatment Group*), qui constituent l'analyse conjointe, étaient conçues pour évaluer l'utilité clinique de l'association du trastuzumab et du paclitaxel après une chimiothérapie consistant en doxorubicine et en cyclophosphamide (schéma AC) pour le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce, après une intervention chirurgicale. De plus, l'étude N9831 du NCCTG a permis d'évaluer l'ajout séquentiel de trastuzumab après une chimiothérapie par l'association AC-paclitaxel pour le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce, après une intervention chirurgicale.
- L'étude BCIRG-006 (étude 006 du *Breast Cancer International Research Group*) avait pour but d'examiner l'association du trastuzumab soit avec le docétaxel après une chimiothérapie par le schéma AC ou avec le docétaxel et le carboplatine pour le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce, après une intervention chirurgicale.

L'efficacité et l'innocuité des divers schémas de chimiothérapie (p. ex., concomitant ou séquentiel, avec anthracycline ou sans anthracycline) n'ont pas fait l'objet d'étude.

Dans les 4 études, les patientes admissibles étaient celles qui avaient un adénocarcinome mammaire opérable, non métastatique et surexprimant HER2 ainsi qu'une atteinte ganglionnaire confirmée ou un cancer sans atteinte ganglionnaire mais à risque élevé. Les définitions employées dans chaque étude sont présentées au Tableau 32.

**Tableau 32. Populations admissibles dans les études sur le cancer du sein au stade précoce, selon la classification TNM<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Exigé pour toutes les études : (1) adénocarcinome invasif à l'examen histologique; (2) exérèse complète de la tumeur primitive, avec marges propres, à l'examen histologique, des échantillons prélevés lors de l'intervention chirurgicale définitive; et (3) tumeur HER2+.

AJCC = *American Joint Committee on Cancer*; c = clinique; RE- = négatif pour les récepteurs des œstrogènes; p = pathologique; RP- = négatif pour les récepteurs de la progestérone; TNM = tumeur, atteinte ganglionnaire (node), métastase



## Essai HERA

Le trastuzumab a été évalué comme traitement adjuvant dans le cadre de l'essai HERA, un essai multicentrique à répartition aléatoire qui visait à comparer un traitement par le trastuzumab, administré toutes les 3 semaines pendant 1 an et pendant 2 ans, et la mise en observation chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ au stade précoce, après une intervention chirurgicale, une chimiothérapie établie ou une radiothérapie (le cas échéant). De plus, une comparaison a été faite entre le traitement de 2 ans par le trastuzumab et le traitement de 1 an; l'objectif était d'évaluer la supériorité du traitement de 2 ans par rapport au traitement de 1 an. Des prélèvements de tumeur mammaire étaient exigés pour confirmer la surexpression de HER2 (3+ selon l'analyse IHC) ou l'amplification du gène (analyse FISH), déterminées par un laboratoire central.

Les patientes du groupe trastuzumab ont reçu une dose d'attaque de 8 mg/kg, suivie de doses d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 1 an ou pendant 2 ans. Une année de traitement par le trastuzumab était définie comme 12 mois civils à partir du premier jour de la première période d'administration jusqu'à un maximum de 18 perfusions. Un traitement de 2 ans par le trastuzumab était défini comme 24 mois civils à partir du premier jour de la première période d'administration jusqu'à un maximum de 35 perfusions.

Les résultats de l'essai HERA sur l'efficacité sont résumés au Tableau 33 (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES [9]** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce [8]** pour consulter le résumé des renseignements sur l'innocuité de l'essai HERA).

**Tableau 33. Résultats sur l'efficacité dans l'essai HERA 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, 1 an N = 1693	Observation N = 1697***	Trastuzumab, 1 an N = 1702***
<b>Survie sans maladie (SSM)</b>				
- Patientes avec manifestation, n (%)	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Patientes sans manifestation, n (%)	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
p, c. groupe en observation	< 0,0001			
RRI, c. groupe en observation IC à 99,9 % ajusté****	0,54 (0,38 - 0,78)		0,76	
<b>Survie sans récurrence (SSR)</b>				
- Patientes avec manifestation, n (%)	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Patientes sans manifestation, n (%)	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
RRI, c. groupe en observation	0,51		0,73	
<b>Survie sans maladie à distance (SSMD)</b>				
- Patientes avec manifestation, n (%)	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Patientes sans manifestation, n (%)	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
RRI, c. groupe en observation	0,50		0,76	

**Tableau 33. Résultats sur l'efficacité dans l'essai HERA 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, 1 an N = 1693	Observation N = 1 697***	Trastuzumab ,1 an N = 1 702***
<b>Survie globale (décès)</b>				
- Patientes avec manifestation, n (%)	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Patientes sans manifestation, n (%)	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
RRI, c. groupe en observation		0,75		0,76

c. = contre; RRI = rapport des risques instantanés

\* Le coparamètre d'évaluation principal de la SSM à 1 an dans le groupe traité par rapport au groupe en observation a atteint le seuil statistique prédéfini de 0,0010.

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

\*\*\* La divergence dans la taille globale de l'échantillon est attribuable à un petit nombre de patientes qui ont été réparties aléatoirement après la date limite de collecte des données pour l'analyse du suivi médian de 12 mois.

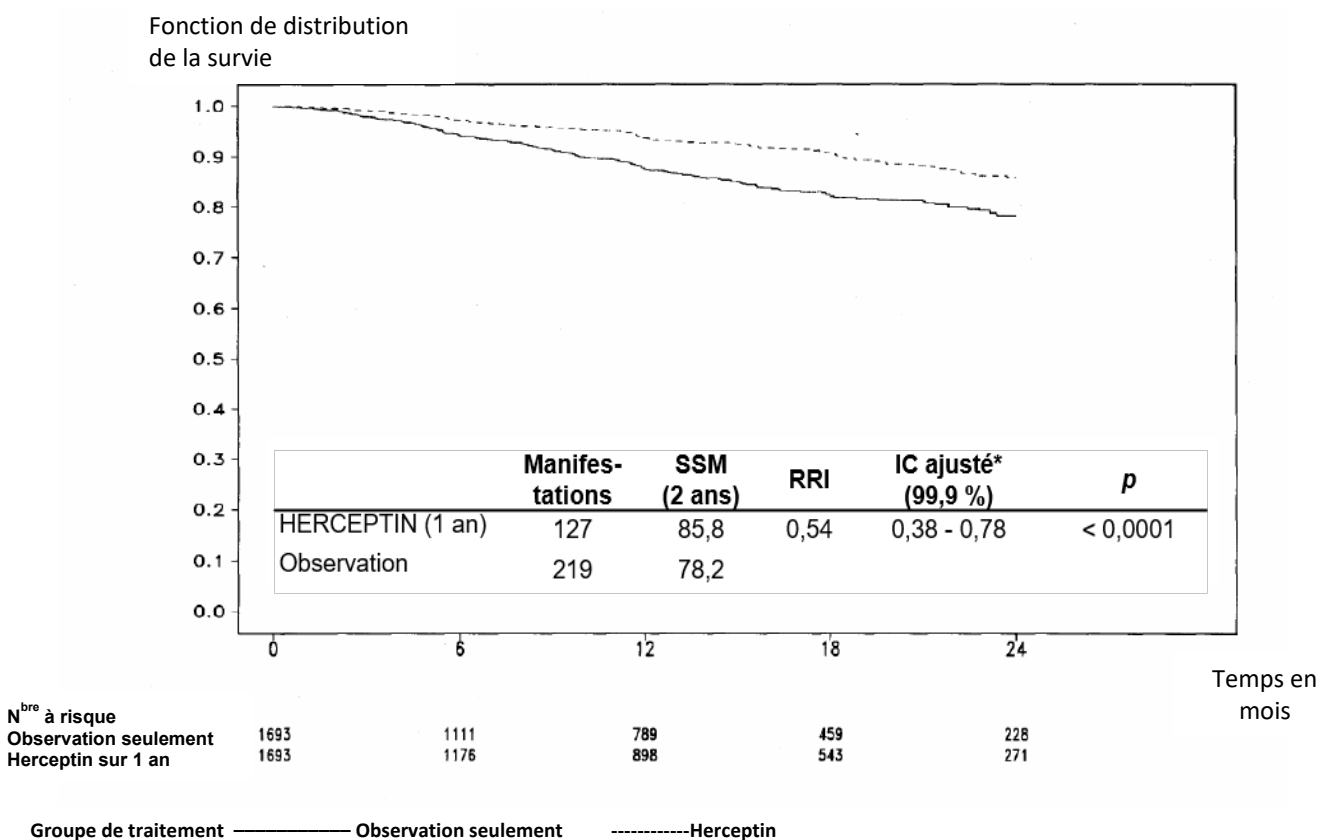
\*\*\*\* Intervalle de confiance ajusté (tant pour l'analyse intermédiaire que pour les 2 comparaisons de chacun des groupes trastuzumab [1 an et 2 ans] par rapport au groupe en observation), pour refléter le seuil de  $p \leq 0,0010$  pour la comparaison à 1 an entre le groupe trastuzumab et le groupe en observation. L'intervalle représente l'intervalle de confiance à 99,9 %.

Les résultats sur l'efficacité provenant de l'analyse intermédiaire ont dépassé le seuil statistique de 0,0010 prédéfini dans le protocole pour la comparaison à 1 an entre le groupe trastuzumab et le groupe en observation. Après un suivi médian de 12 mois, le rapport des risques instantanés (RRI) pour la SSM était de 0,54 (IC à 99,9 % ajusté : 0,38 - 0,78), ce qui se traduit par un bienfait absolu, sur le plan du taux de survie sans maladie à 2 ans, de 7,6 % (85,8 % c. 78,2 %) en faveur du groupe trastuzumab (voir la Figure 1).

L'analyse finale effectuée après un suivi médian de 8 ans a révélé que le traitement de 1 an par le trastuzumab est associé à une réduction du risque de 24 % par rapport au groupe en observation seulement (RRI = 0,76, IC à 95 % non ajusté : 0,67 - 0,86). Cela se traduit par un bienfait absolu, sur le plan du taux de survie sans maladie à 8 ans, de 6,4 % en faveur du traitement par le trastuzumab pendant 1 an.

Dans l'analyse finale, la supériorité du traitement de 2 ans par le trastuzumab sur le traitement de 1 an n'a pu être démontrée (RRI = 0,99 pour la SSM dans la population selon l'IDT, traitement de 2 ans contre traitement de 1 an [IC à 95 % non ajusté : 0,87 - 1,13;  $p = 0,90$ ]; RRI = 0,98 pour la SG [IC à 95 % non ajusté : 0,83 - 1,15;  $p = 0,78$ ]). Le taux des événements liés au paramètre secondaire d'évaluation cardiaque était plus élevé dans le groupe traité pendant 2 ans que dans le groupe traité pendant 1 an (8,1 % c. 4,6 %). La proportion de patientes ayant présenté au moins 1 événement indésirable de grade 3 ou de grade 4 dans le groupe traité pendant 2 ans (20,4 %) était plus élevée que dans le groupe traité pendant 1 an (16,3 %).

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

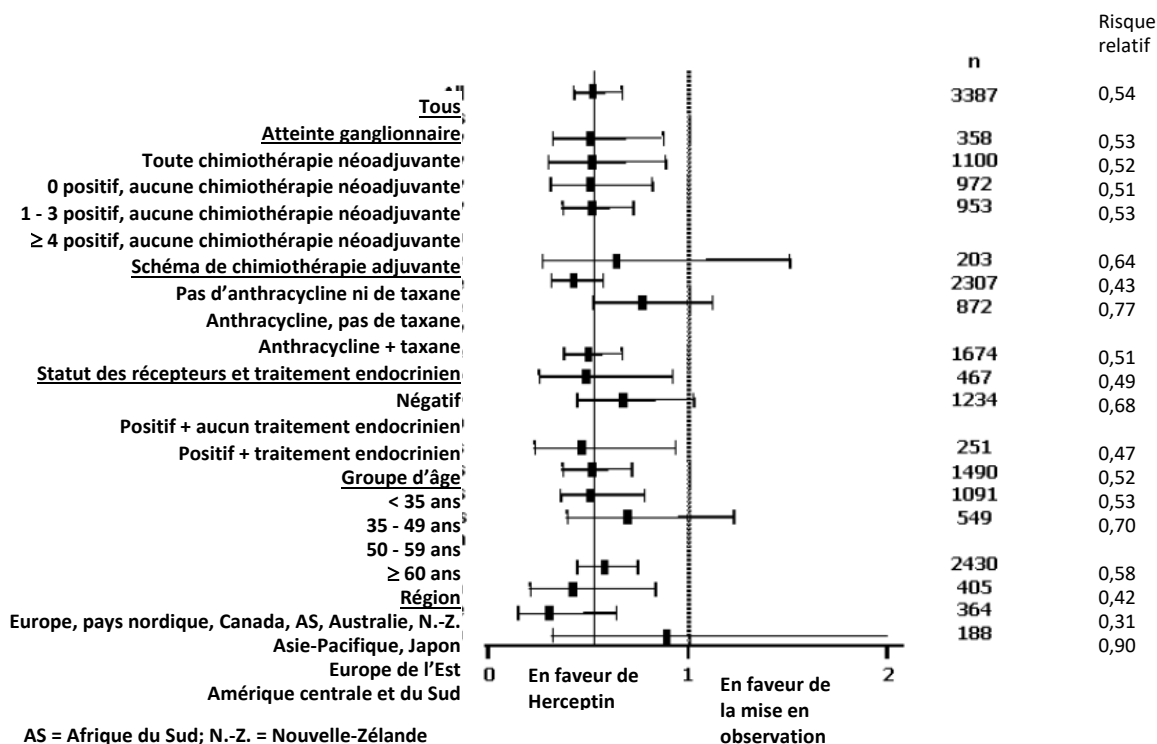


RRI = rapport des risques instantanés; SSM = survie sans maladie

\* Intervalle de confiance ajusté (tant pour l'analyse intermédiaire que pour les 2 comparaisons de chacun des groupes trastuzumab [1 an et 2 ans] par rapport au groupe en observation), présenté afin de refléter le seuil de  $p \leq 0,0010$  pour la comparaison à 1 an entre le groupe trastuzumab et le groupe en observation. L'intervalle représente l'IC à 99,9 %.

Les bienfaits relatifs à la survie sans maladie ont été constatés dans tous les sous-groupes évalués (voir la Figure 2).

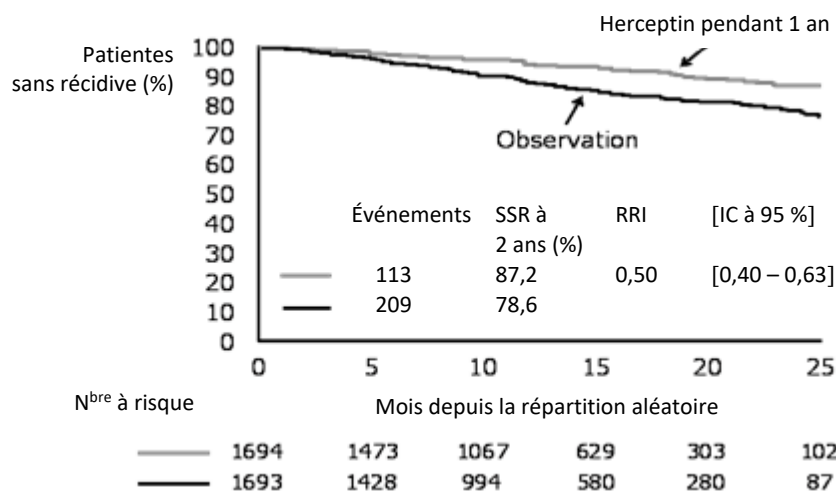
**Figure 2. Risque relatif et IC à 95 % pour la survie sans maladie, par sous-groupe (après un suivi médian de 12 mois)**



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

Vingt et une (1,2 %) patientes du groupe trastuzumab et 16 (0,9 %) patientes du groupe en observation ont présenté des métastases dans le système nerveux central comme premier site de récidence.

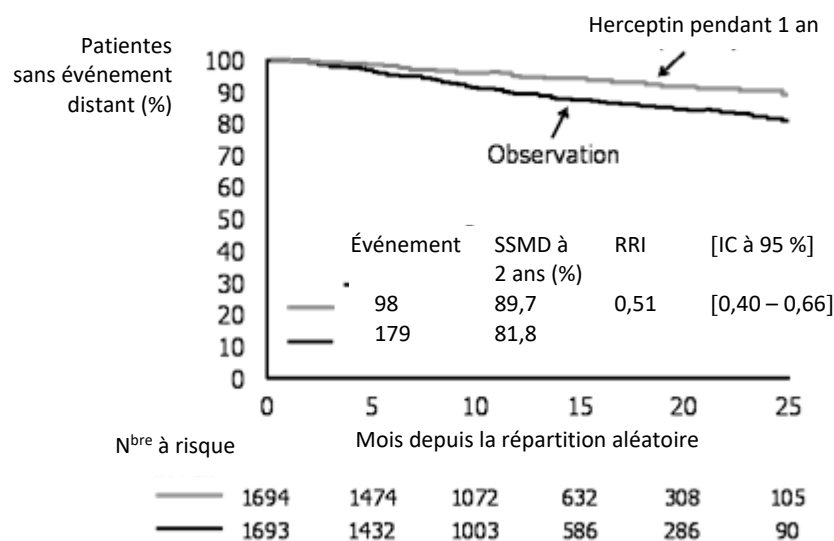
**Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récidence (après un suivi médian de 12 mois)**



RRI = rapport des risques instantanés; SSR = survie sans récidence

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)**



RRI = rapport des risques instantanés; SSMD = survie sans maladie à distance  
 Remarque : Les IC à 95 % ne sont pas ajustés pour tenir compte des multiples tests.

### Analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831

Deux essais du groupe ECOG, NSABP B-31 et NCCTG N9831, ont servi à évaluer l'efficacité de l'ajout du trastuzumab au traitement adjuvant standard à action générale à des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ au stade précoce. Des échantillons de tumeur mammaire étaient exigés pour montrer la surexpression de HER2 (3+ à l'analyse IHC) ou l'amplification génique (analyse FISH). La détermination du statut HER2 était vérifiée par un laboratoire central avant la répartition aléatoire (N9831) ou devait être effectuée par un laboratoire de référence (B-31). Après la répartition aléatoire, les patientes ont reçu soit de la doxorubicine et du cyclophosphamide, suivis de paclitaxel (AC→T), soit de la doxorubicine et du cyclophosphamide, suivis de paclitaxel plus trastuzumab (AC→T + H). Dans les 2 essais, les patientes ont reçu 4 cycles (3 semaines par cycle) de doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup> par injection i.v. rapide), en concomitance avec du cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. en 20 à 30 minutes). Au cours de l'étude B-31 du NSABP, le paclitaxel a été administré 1 fois par semaine (80 mg/m<sup>2</sup>) ou toutes les 3 semaines (175 mg/m<sup>2</sup>) durant 12 semaines en tout; au cours de l'étude N9831 du NCCTG, le paclitaxel a été administré 1 fois par semaine (80 mg/m<sup>2</sup>) durant 12 semaines. Le trastuzumab a été administré à une dose d'attaque de 4 mg/kg, puis à une dose hebdomadaire de 2 mg/kg par voie i.v. Durant les 2 essais, l'administration du trastuzumab a commencé en même temps que celle du paclitaxel et a continué durant 52 semaines en tout. La survie sans maladie était le critère d'évaluation principal prédéfini pour l'analyse conjointe de l'efficacité de ces études.

Au total, 3752 patientes étaient évaluables pour l'efficacité au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie. Pour les 2 études regroupées, le suivi médian à partir du moment de la répartition aléatoire était de 1,8 an pour le groupe ayant reçu la chimiothérapie seule et de 2,0 ans pour le groupe ayant reçu le trastuzumab et la chimiothérapie. Les résultats sur l'efficacité sont présentés au Tableau 34 et à la Figure 5. Dans le cas du paramètre d'évaluation principal, soit la survie sans maladie, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie a réduit de 52 % le risque d'une première manifestation. Les sections **EFFETS INDÉSIRABLES [9]** et

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce [8]** contiennent un résumé des données sur l'innocuité provenant de l'analyse conjointe.

**Tableau 34. Analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 – Résultats sur l'efficacité au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie\* (population selon l'IDT)**

	AC→T <sup>a</sup> N = 1880	AC→T + trastuzumab <sup>a</sup> N = 1872	RRI <sup>b</sup> (IC à 95 %)	p <sup>c</sup>
	Patientes ayant eu un événement, n	Patientes ayant eu un événement, n		
Survie sans maladie (SSM)	261	133	0,48 (0,39 – 0,59)	< 0,0001
Survie globale (SG)	92	62	0,67	n.s. <sup>d</sup>

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; RRI = rapport des risques instantanés; T = paclitaxel

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

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

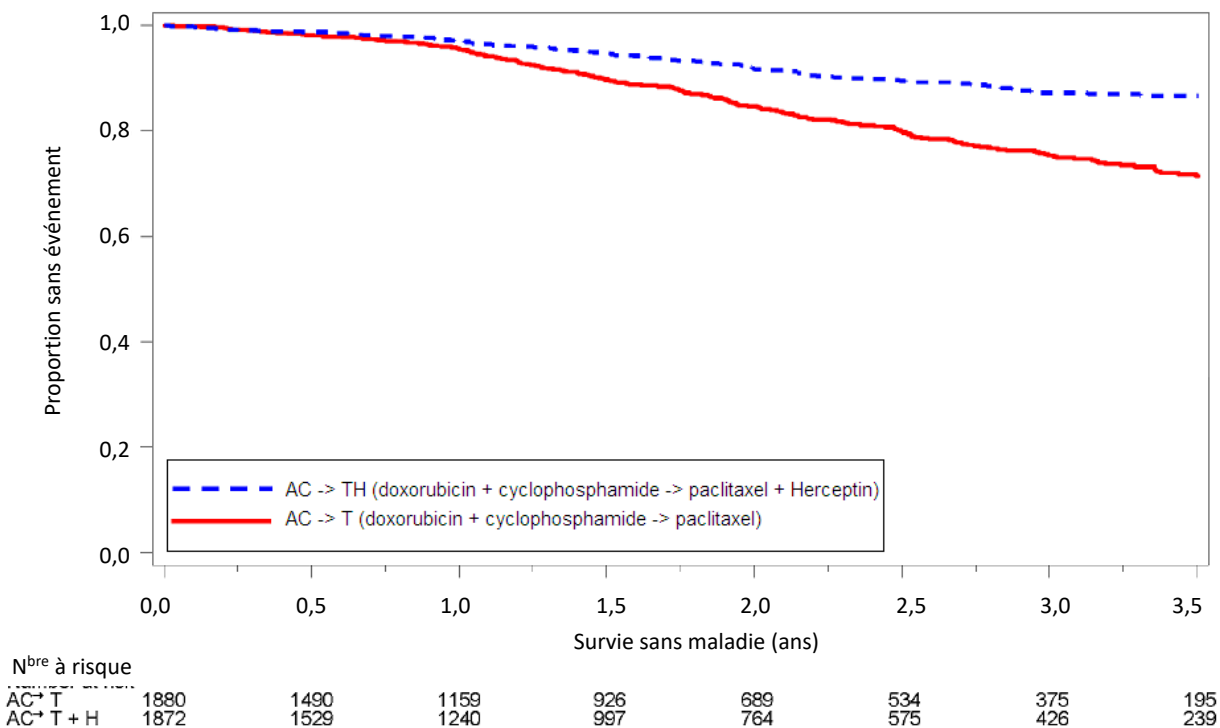
<sup>a</sup> Schémas dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 : doxorubicine et cyclophosphamide, suivis de paclitaxel (AC→T) ou de paclitaxel plus trastuzumab (AC→TH).

<sup>b</sup> Rapport des risques instantanés estimé selon le modèle de régression de Cox stratifié par essai clinique, schéma prévu du paclitaxel, nombre de ganglions lymphatiques atteints et statut relatif aux récepteurs hormonaux.

<sup>c</sup> Test de Mantel-Haenszel stratifié

<sup>d</sup> n.s. = non significatif

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



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

L'analyse finale de la survie globale prévue dans le cadre 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 AC→T + H). Le traitement par AC→T + H a procuré une amélioration statistiquement significative de la SG, comparativement au traitement par AC→T (RRI stratifié de 0,64; IC à 95,1 % [0,55 - 0,74];  $p < 0,0001$  selon le test de Mantel-Haenszel); seuil officiel de signification statistique pour  $p = 0,0245$ ). Huit ans après le début de l'étude, le taux de survie était estimé à 86,9 % dans le groupe AC→T + H et à 79,4 % dans le groupe AC→T, soit un bienfait absolu de 7,4 % (voir la Figure 6).

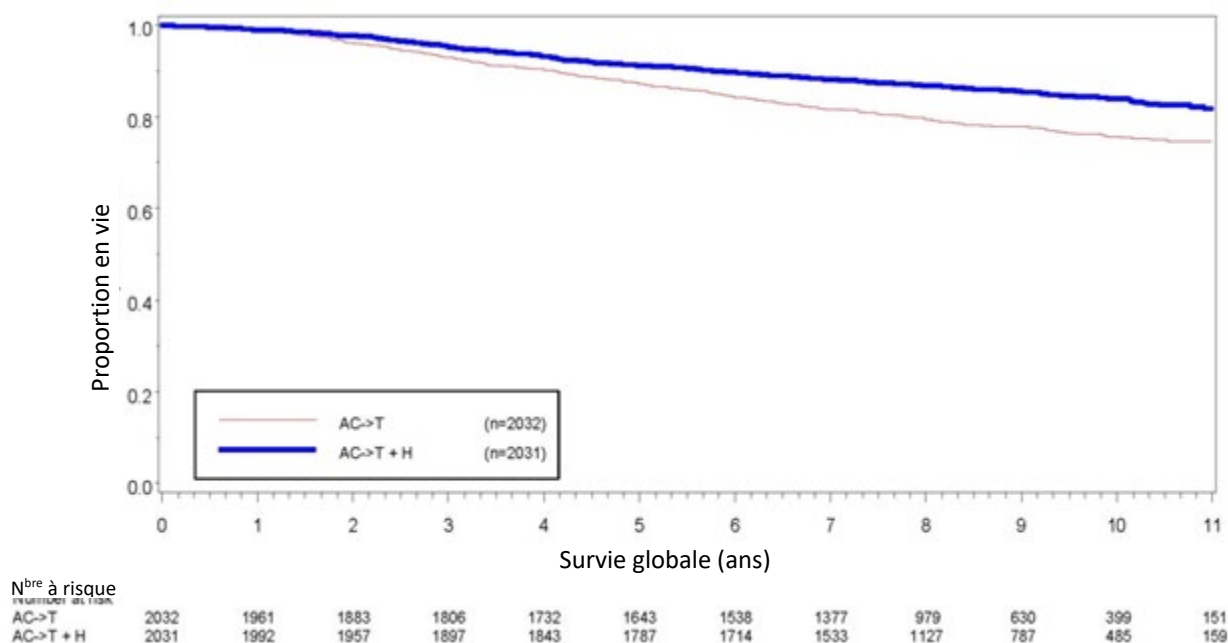
Les résultats finaux de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sur la survie globale sont résumés au Tableau 35.

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

	AC→T <sup>a</sup> N = 2032	AC→T + trastuzumab <sup>a</sup> N = 2031	RRI (IC à 95,1 %)	p
	Patientes ayant eu un événement n (%)	Patientes ayant eu un événement n (%)		
Survie globale	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	0,64 (0,55 – 0,74)	< 0,0001

<sup>a</sup> Schémas dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 : doxorubicine et cyclophosphamide suivis de paclitaxel (AC→T) ou de paclitaxel plus trastuzumab (AC→TH)

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



L'analyse de la survie sans maladie 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 des bienfaits sur la SSM comparables à ceux obtenus lors de l'analyse principale définitive de la SSM.

### Étude BCIRG-006

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

Dans le groupe AC→T, la doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v.) était administrée en association avec le cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v.) toutes les 3 semaines durant 4 cycles; ce



traitement était suivi du docétaxel (100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion i.v. de 1 heure) toutes les 3 semaines durant 4 cycles.

Toutes les 3 semaines durant 4 cycles, les patientes du groupe AC→TH ont reçu 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine par bolus i.v. en 5 à 15 minutes, puis 600 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide par bolus i.v. en 5 à 60 minutes. Trois semaines après le dernier traitement par AC (soit le jour 1 du cycle 5), une dose d'attaque de 4 mg/kg de trastuzumab était administrée en perfusion i.v. de 90 minutes. À compter du jour 8 du cycle 5, une dose de trastuzumab (2 mg/kg) était administrée en perfusion i.v. de 30 minutes toutes les semaines. Le docétaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) était administré en perfusion i.v. de 1 heure toutes les 3 semaines durant 4 cycles, à compter du jour 2 du cycle 5, puis le jour 1 de tous les cycles subséquents. Trois semaines après la dernière dose de docétaxel, les patientes ont commencé à recevoir une dose de 6 mg/kg de trastuzumab en perfusion i.v. de 30 minutes toutes les 3 semaines.

Dans le groupe TCH, les patientes ont reçu une dose d'attaque de trastuzumab de 4 mg/kg en perfusion i.v. de 90 minutes le jour 1 du cycle 1. À compter du jour 8 du cycle 1, elles recevaient une dose de trastuzumab de 2 mg/kg en perfusion i.v. de 30 minutes chaque semaine. Toutes les 3 semaines durant 6 cycles, à compter du jour 2 du cycle 1, puis le jour 1 de tous les cycles subséquents, les patientes recevaient une dose de docétaxel de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion i.v. de 1 heure, suivie de carboplatine visant une aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps cible de 6 mg/mL/min en perfusion i.v. de 30 à 60 minutes (la dose de carboplatine était calculée au moyen de la formule de Calvert modifiée). Trois semaines après le dernier traitement de chimiothérapie, les patientes ont commencé à recevoir une dose de trastuzumab de 6 mg/kg 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; par conséquent, l'examen de ce schéma dans l'étude BCIRG-006 a offert la possibilité d'évaluer officiellement un schéma moins cardiotoxique pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ au stade précoce.

Des échantillons de tumeur mammaire étaient exigés aux fins de confirmation de l'amplification du gène HER2 (résultats FISH+ uniquement) par un laboratoire central.

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

**Tableau 36. Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG-006 –  
AC→T contre AC→TH**

Paramètre	AC→T (N = 1073)	AC→TH (N = 1074)	p (Mantel-Haenszel) AC→TH c. AC→T	RRI (IC à 95 %) AC→TH c. AC→T**
<b>Survie sans maladie</b>				
Patientes ayant eu un événement	195	134	< 0,0001	0,61 (0,44 – 0,85)*
<b>Survie globale (décès)***</b>				
Patientes ayant eu un événement	80	49	***	0,58 (0,40 – 0,83)

AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel; AC→TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel plus trastuzumab; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

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

\*\* Le rapport des risques instantanés a été estimé à l'aide du modèle de régression de Cox avec stratification selon le nombre de ganglions positifs et le statut des récepteurs hormonaux.

\*\*\* Paramètre d'évaluation secondaire

**Tableau 37. Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG-006 –  
AC→T contre TCH**

Paramètre	AC→T (N = 1073)	TCH (N = 1074)	p TCH c. AC→T (Mantel-Haenszel)	RRI (IC à 95 %) TCH c. AC→T**
<b>Survie sans maladie</b>				
Patientes ayant eu un événement	195	145	0,0003	0,67 (0,49 – 0,92)*
<b>Survie globale (décès)***</b>				
Patientes ayant eu un événement	80	56	***	0,66 (0,47 – 0,93)

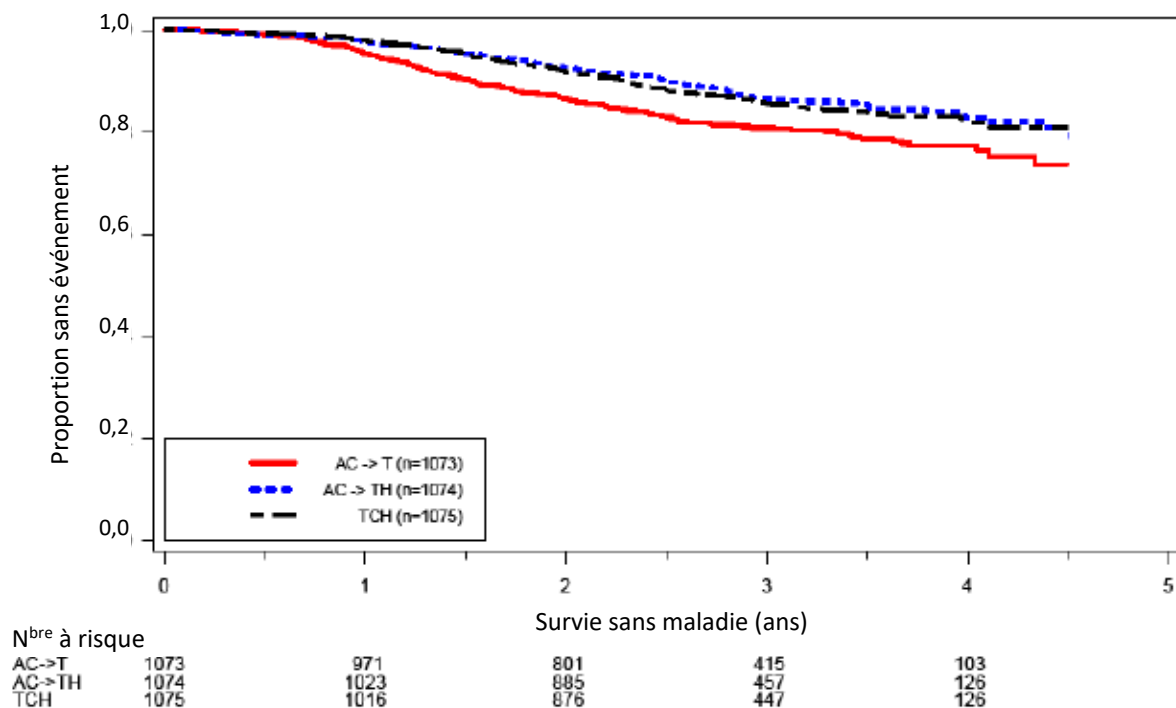
AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab

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

\*\* Le rapport des risques instantanés a été estimé à l'aide du modèle de régression de Cox avec stratification selon le nombre de ganglions positifs et le statut des récepteurs hormonaux.

\*\*\* Paramètre 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

L'innocuité et l'efficacité du trastuzumab ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé auquel ont participé 469 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique 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 de 3+ (sur une échelle de 0 à 3+) démontré par l'analyse immunohistochimique du tissu tumoral réalisée par un laboratoire central. Les patientes admissibles ont été réparties en 2 groupes, puis elles ont reçu une chimiothérapie seule ou en association avec le trastuzumab (dose d'attaque de 4 mg/kg par voie i.v., suivie d'une dose d'entretien de 2 mg/kg par semaine). Dans le cas des femmes qui avaient reçu un traitement antérieur par une anthracycline comme traitement adjuvant, la chimiothérapie était constituée de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures tous les 21 jours durant au moins 6 cycles); dans tous les autres cas, la chimiothérapie était une association d'une anthracycline et de cyclophosphamide (AC : 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou 75 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine, plus 600 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide tous les 21 jours durant 6 cycles). Comparativement aux patientes des sous-groupes AC (n = 281), celles des sous-groupes paclitaxel (n = 188) étaient plus susceptibles de se trouver dans une des situations suivantes : facteurs pronostiques défavorables (préménopause, tumeurs dépourvues de récepteurs des œstrogènes et de la progestérone, atteinte des ganglions lymphatiques), traitement antérieur (chimiothérapie adjuvante, chimiothérapie myéloablatrice, radiothérapie) et un intervalle sans maladie de plus courte durée.

Comparativement aux patientes affectées la chimiothérapie seule, celles qui ont reçu l'association de trastuzumab et de chimiothérapie ont connu une période médiane significativement plus longue avant la progression de la maladie, un taux de réponse global (TRG) plus élevé, une durée de réponse médiane plus longue et un taux de survie à 1 an plus élevé. Ces effets thérapeutiques ont été constatés aussi bien chez les patientes ayant reçu le trastuzumab plus le paclitaxel que chez celles ayant reçu le trastuzumab plus l'association AC (anthracycline plus cyclophosphamide); cependant, les effets étaient plus prononcés dans le sous-groupe paclitaxel. Le degré de surexpression de HER2 était un facteur prédictif de l'effet du traitement.

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

**Tableau 38. Efficacité pour le traitement de première intention lors des essais cliniques de phase III**

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

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

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

<sup>c</sup> Estimée selon la méthode de Kaplan-Meier

Le trastuzumab a également été étudié en monothérapie dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, ouvert et comportant un seul groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 qui avaient subi une récurrence à la suite de 1 ou de 2 schémas de chimiothérapie antérieurs pour traiter des métastases. Parmi les 222 patientes admises, 68 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante antérieurement, 32 % avaient reçu 1 schéma de chimiothérapie antérieur et 68 % avaient été soumises à 2 schémas de chimiothérapie antérieurs pour des métastases; enfin, 26 % avaient déjà reçu un traitement myéloablatif avec sauvetage hématopoïétique. Une dose d'attaque de 4 mg/kg de trastuzumab par voie i.v. a été administrée, puis a été suivie de doses hebdomadaires de 2 mg/kg. Le taux de réponse globale (réponse complète + réponse partielle), déterminé par un comité indépendant d'évaluation de la réponse, a été de 15 % (8 patientes ont eu une réponse complète et 26 autres, une réponse partielle). La durée médiane de la survie 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 le pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter la monographie du pertuzumab.

### Cancer gastrique métastatique

#### Étude ToGA (BO18255)

L'étude ToGA (*Trastuzumab for Gastric Cancer*) (BO18255) était une étude de phase III, internationale, ouverte, à répartition aléatoire et multicentrique visant à évaluer le trastuzumab en association avec une fluoropyrimidine (FP) et le cisplatine, par rapport à la chimiothérapie seule, chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2+, inopérable, localement avancé ou récidivant et/ou métastatique. Selon les critères d'admissibilité, les patients devaient avoir un cancer HER2+ défini soit par une surexpression de la protéine HER2 (analyse IHC) ou une amplification du gène HER2 (méthode FISH), selon les analyses effectuées par un laboratoire central.

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

**Tableau 39. Résumé des données démographiques**

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

**Tableau 39. Résumé des données démographiques**

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

Les résultats de l'étude ToGA (BO18255) relatifs à l'efficacité sont résumés aux tableaux 42 à 44. Les patients recrutés pour l'étude étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2+, inopérable, localement avancé ou récidivant et/ou métastatique qui n'avaient jamais été traités et qui n'étaient pas candidats au traitement curatif. Le paramètre d'évaluation principal était la survie globale, définie comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et le décès, toutes causes confondues. Au moment de l'analyse, un total de 349 patients répartis aléatoirement étaient décédés : 182 patients (62,8 %) dans le groupe témoin et 167 (56,8 %) dans le groupe de traitement. La majorité des décès étaient attribuables à des événements liés au cancer sous-jacent.

L'ajout de trastuzumab au schéma capécitabine ou 5-FU et cisplatine a donné lieu à une amélioration – pertinente sur le plan clinique et statistiquement significative – du paramètre d'évaluation principal, 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 ou 5-FU et cisplatine et de 13,8 mois avec le schéma trastuzumab + capécitabine ou 5-FU et cisplatine. Le risque de décès était réduit de 26 % (RRI : 0,74; IC à 95 % : 0,60 - 0,91) chez les patients du groupe trastuzumab, comparativement au groupe capécitabine ou 5-FU. Les résultats ont été considérés par le comité indépendant de surveillance des données comme le résultat définitif de l'étude.

Un an après la date limite de collecte des données cliniques pour la deuxième analyse intermédiaire des données définitives sur l'efficacité et l'innocuité, une analyse actualisée 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 événements liés au cancer sous-jacent. La durée de survie médiane était de 11,7 mois avec le schéma capécitabine ou 5-FU et cisplatine et de 13,1 mois avec le schéma trastuzumab + capécitabine ou 5-FU et cisplatine. Le risque de décès était réduit de 20 % (RRI : 0,80; IC répété : 0,661 - 0,978) chez les patients du groupe trastuzumab, comparativement à ceux du groupe capécitabine ou 5-FU et cisplatine (voir le Tableau 40 et la Figure 8).

**Tableau 40. Résumé des résultats de l'étude ToGA (BO18255) sur la survie globale (ensemble d'analyse intégral)**

Analyse	Survie globale, nombre médian de		RRI (IC) <sup>***</sup>	p
	FP N = 290	H + FP N = 294		
Deuxième analyse intermédiaire de l'efficacité et de l'innocuité*	11,1	13,8	0,74 (0,573 - 0,950)	0,046
Analyse actualisée de la SG <sup>**</sup>	11,7	13,1	0,80 (0,661 - 0,978)	0,0215

FP : fluoropyrimidine et cisplatine; H + FP : trastuzumab + fluoropyrimidine et cisplatine; RRI = rapport des risques instantanés

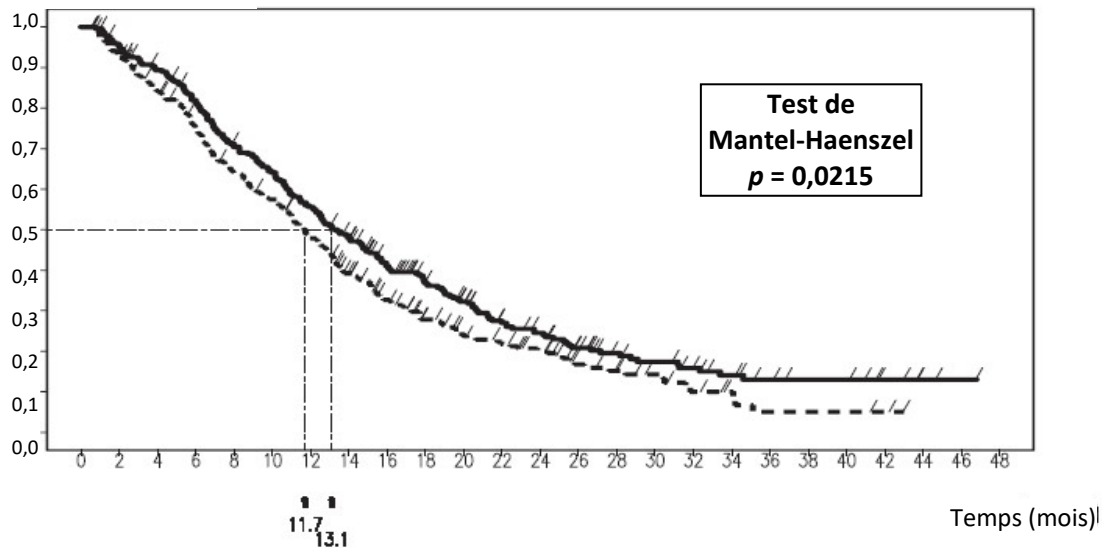
\* Les résultats de l'évaluation de la SG présentés à la première ligne du Tableau 40 proviennent de la deuxième analyse intermédiaire des données sur l'efficacité (date limite de collecte des données cliniques : 7 janvier 2009). Les résultats de l'évaluation de la SG examinés par le comité indépendant de surveillance des données pour la deuxième analyse intermédiaire basée sur 348 décès ont dépassé la limite statistique prédéfinie de 0,0188 ( $p = 0,0048$ ) et constituaient le résultat définitif de l'étude ToGA (BO18255).

\*\* Les résultats de l'évaluation de la SG présentés à la deuxième ligne du Tableau 40 proviennent de l'analyse actualisée de la SG 1 an après la date limite de collecte des données pour la deuxième analyse intermédiaire des données définitives sur l'efficacité et l'innocuité.

\*\*\* Afin de maintenir les intervalles de confiance à un niveau global de 95 % pour les multiples analyses des données de la survie, des intervalles de confiance répétés (ICR) ont été calculés pour le rapport des risques instantanés de la SG.

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

Probabilité de survie



N<sup>bre</sup> restant

Fluoro-cisplatine	290	268	237	206	176	157	129	100	78	59	47	41	34	22	17	14	9	6	3	3	3	2	0	0	0
Trastuzumab + fluoro-cisplatine	294	278	257	232	200	182	158	133	106	86	72	55	48	37	28	24	19	15	11	9	9	5	2	1	0

Groupe de traitement - - - - - Fluoro-cisplatine ——— Trastuzumab + fluoro-cisplatine

\* Les courbes de Kaplan-Meier de la survie globale sont les résultats de l'analyse actualisée de la SG 1 an après la date limite de collecte des données cliniques pour la deuxième analyse intermédiaire des données définitives sur l'efficacité et l'innocuité.



Dans l'étude ToGA (BO18255), les analyses par sous-groupes réalisées *a posteriori* indiquent que l'effet positif du traitement se limitait aux tumeurs ayant des taux plus élevés de protéine HER2 (IHC 2+ /FISH+ et IHC 3+). Au moment de la deuxième analyse intermédiaire des données sur l'efficacité et l'innocuité, la survie globale médiane pour le groupe des patients ayant une surexpression de la protéine HER2 était de 11,8 mois contre 16 mois (RRI : 0,65; IC à 95 % : 0,51 - 0,83) (voir le Tableau 41).

**Tableau 41. Résultats sur la survie globale en fonction du statut HER2 – IHC 0, IHC 1+ contre IHC 3+, IHC 2+ et FISH+ (ensemble d'analyse intégral)**

Sous-groupe	FP			H + FP			RRI (IC à 95 %)
	Patients par groupe, n	Événements, n	SG médiane, mois	Patients par groupe, n	Événements, n	SG médiane, mois	
Tous	290	182	11,1	294	167	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)
Résultats du statut HER2	70	45	8,7	61	43	10,0	1,07 (0,70 - 1,62)
FISH+ et IHC 0 ou 1+; FISH- ou +, ou aucun résultat; IHC 2+ ou 3+	218	136	11,8	228	120	16,0	0,65 (0,51 - 0,83)

FP = fluoropyrimidine; H + FP = trastuzumab + fluoropyrimidine; RRI = rapport des risques instantanés

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

**Tableau 42. Analyse de la survie globale en fonction du traitement antérieur du cancer gastrique (ensemble d'analyse intégral)**

Sous-groupe	FP			H + FP			RRI <sup>a</sup> (IC à 95 %)
	Patients par groupe, n	Événements, n	SG médiane, mois	Patients par groupe, n	Événements, n	SG médiane, mois	
Tous	290	182	11,1	294	167	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)
Traitement antérieur du cancer							
Non	187	123	10,2	164	101	12,6	0,67 (0,51 - 0,88)
Oui	103	59	13,5	130	66	14,6	0,88 (0,62 - 1,25)

<sup>a</sup> Par rapport au schéma fluoropyrimidine et cisplatine; selon l'analyse non stratifiée

FP = fluoropyrimidine; H + FP = trastuzumab + fluoropyrimidine; RRI = rapport des risques instantanés

Les résultats de l'évaluation du paramètre principal de l'étude ToGA (BO18255), soit la survie globale, ont été confirmés par les améliorations des paramètres secondaires de l'efficacité, à savoir la SSP, l'intervalle sans progression, le taux de réponse global et la durée de la réponse. Au moment de la deuxième analyse intermédiaire des données sur l'efficacité et l'innocuité pour le groupe FP + H, par rapport au groupe FP : la SSP médiane était de 6,7 mois contre 5,5 mois;

la période médiane avant la progression, de 7,1 mois contre 5,6 mois; le taux de réponse global, de 47,3 % (139/294) contre 34,5 % (100/290); enfin, la durée médiane de la réponse, de 6,9 mois contre 4,8 mois.

## 18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Les études de toxicité 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 préparation.

Le trastuzumab est spécifique à l'endroit du récepteur p185<sup>HER2</sup> humain et ne se fixe pas au récepteur murin correspondant (p185<sup>neu</sup>). Le profil de liaison du trastuzumab 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, peu importe la dose étudiée, même à la plus forte dose qu'il était possible d'administrer à partir d'une préparation de 5 mg/mL. L'administration intraveineuse de trastuzumab, à raison d'une dose unique de 94 mg/kg (souris) ou de 47 à 50 mg/kg (singe), n'a entraîné aucun effet toxique 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 aucune modification du profil pharmacocinétique chez le singe. Le trastuzumab provenant d'une optimisation subséquente du processus de fabrication et d'un changement de la préparation (lyophilisation) avait un profil pharmacocinétique semblable chez le singe et n'a pas eu d'effet sur les paramètres d'innocuité.

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

**Études sur la toxicité de doses multiples :** Dans les études sur la toxicité de doses multiples, le trastuzumab a été bien toléré et n'a produit aucun signe de toxicité générale, peu importe la dose étudiée, même à la plus forte dose qu'il était possible d'administrer, soit 25 mg/kg. L'administration intraveineuse de trastuzumab à des singes, à raison de doses multiples pouvant atteindre 25 mg/kg 1 fois par semaine durant 26 semaines ou 2 fois par semaine pendant 12 semaines, 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 (excipient : 0,18 seconde) pour la dose de 5 mg/kg. Il était de 0,23 seconde (excipient : 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 (excipient : 0,21 seconde) pour la dose de 1 mg/kg. Il était de 0,04 seconde (excipient : 0,03 seconde) pour la dose de 25 mg/kg. À la semaine 17, la fréquence cardiaque était respectivement de 145 et de 160 battements par minute (excipient : 183 battements par minute) pour les doses de 5 et de 25 mg/kg. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les valeurs électrocardiographiques des guenons aux semaines 9, 13, 17 et 26, ni celles des singes mâles aux semaines 5, 13, 21 et 26.

Chez les singes mâles recevant 25 mg/kg, aux semaines 30 et 34, durant la période de récupération, la fréquence cardiaque était respectivement de 190 battements par minute (excipient : 160 battements par minute) et de 180 battements par minute (excipient : 200 battements par minute), tandis que l'intervalle Q-T était, respectivement, de 0,19 seconde (excipient : 0,22 seconde) et de 0,23 seconde (excipient : 0,19 seconde). Chez les guenons, la fréquence cardiaque aux semaines 30 et 34 était, respectivement, de 190 battements par minute (excipient : 210 battements par minute) et de 140 battements par minute (excipient : 180 battements par minute), tandis que l'intervalle Q-T était, respectivement, de 0,22 seconde (excipient : 0,17 seconde) et de 0,26 seconde (excipient : 0,21 seconde) pour la dose de 25 mg/kg.

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

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

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

Aucun changement macroscopique ni histopathologique n'a été observé dans les tissus auxquels le trastuzumab s'était fixé lors des études sur la 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 par voie i.v. à des doses atteignant 1 g/kg par jour. Des études sur les interactions médicamenteuses, où des doses uniques de 1,5 mg/kg de trastuzumab (dose plus faible que la dose recommandée) ont été administrées par voie i.v. en même temps que des doses uniques de doxorubicine, de cyclophosphamide, de paclitaxel ou de l'association doxorubicine-cyclophosphamide, n'ont révélé aucune modification importante du profil d'élimination du trastuzumab ou des divers agents de chimiothérapie qui pourrait évoquer des problèmes d'innocuité et d'efficacité. Dans les études sur la tolérance locale chez le lapin, aucun signe macroscopique ni histopathologique de pouvoir irritant n'a été noté après l'administration intraveineuse de trastuzumab (préparation liquide ou préparation lyophilisée) à une concentration de 5 mg/mL. Les deux préparations (liquide et lyophilisée) sont compatibles avec le sang entier, le sérum et le plasma humains et simiens.

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

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et par groupe	Voie d'admin	Dose (mg/kg)	N° de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
							Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
91-629-1450	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Souris, CrI: CD-1® (ICR) BR/VAF/Plus <sup>MC</sup>	5 M 5 F	i.v.	0	M3-RD175	---	---	Au moins 2 semaines
					9,4		4,7 x	2,8 x	
					47		n.d.	n.d.	
					94		47 x	19 x	
<b>Remarque :</b> Le trastuzumab a été bien toléré et la dose sans effet observable (DSEO) après une seule injection en bolus i.v. a été de 94,0 mg/kg chez la souris.									
91-640-1450	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe (rhésus)	2 M 2 F	i.v.	0	M3-RD175	---	---	Au moins 2 semaines
					4,7		2,4 x	1 x	
					23,5		n.d.	n.d.	
					47		24 x	12 x	
<b>Remarque :</b> Le trastuzumab a été bien toléré et la DSEO après une seule injection en bolus i.v. a été de 47,0 mg/kg chez le singe rhésus.									
94-173-1450 <sup>a</sup>	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe (rhésus)	2 M 2 F	i.v.	0	M3-RD319 A9806AX	---	---	Au moins 2 semaines
					5		2,5 x	n.d.	
					50		2,5 x	n.d.	
					50		2,5 x	n.d.	
<b>Remarque :</b> Une dose unique du trastuzumab (lignée H13) ou du trastuzumab (lignée H2) jusqu'à concurrence de 50 mg/kg par voie i.v. a été bien tolérée et n'a provoqué aucun effet indésirable chez les singes rhésus.									
94-436-1450 <sup>b</sup>	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe (rhésus)	4 F	i.v.	1,5	M3-RD319 C9802AX	0,8 x	n.d.	30 jours
					1,5		0,8 x	n.d.	
<b>Remarque :</b> L'administration i.v. du trastuzumab (lignée H13-1K) ou du trastuzumab (lignée 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 produit à l'étude sur les paramètres de toxicité chez les guenons rhésus.									
95-490-1450 <sup>c</sup>	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe (rhésus)	6 F	i.v.	1,5	M4-RD494 C9807AX	0,8 x	n.d.	11 semaines
					1,5		0,8 x	n.d.	
<b>Remarque :</b> Cette étude croisée a été réalisée dans le but d'obtenir des échantillons de sérum des singes rhésus à la suite d'une seule injection de trastuzumab en bolus i.v. (préparation liquide unidose et préparation lyophilisée multidose) afin de comparer leurs profils pharmacocinétiques. Tous les animaux ont survécu; aucun signe clinique manifeste de toxicité liée au produit à l'étude n'a été observé. Par ailleurs, il n'y a eu aucune différence significative sur le plan statistique, ni aucune différence notable entre les 2 groupes pouvant être attribuée aux différentes préparations.									

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

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

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

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

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

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et par groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
91-667-1450	Doses multiples (BPL)	Singe (rhésus)	4 - 6 M 4 - 6 F	i.v.	0	---	---	8 semaines
					2,35	2,4 x	2 x	
					11,75	12 x	11 x	
					23,5	24 x	21 x	
<p><b>Remarque :</b> Les injections de trastuzumab sous forme de bolus i.v. à des doses pouvant atteindre 23,5 mg/kg ont été bien tolérées quand elles ont été administrées 2 fois par semaine durant environ 4 semaines.</p>								
94-455-1450	Doses multiples (BPL)	Singe (macaque de Buffon)	4 - 6 M 4 - 6 F	i.v.	0	---	---	8 mois
					1	0,5 x	0,3 x	
					5	2,5 x	3 x	
					25	13 x	14 x	
<p><b>Remarque :</b> Les injections de trastuzumab sous forme de bolus i.v. à des doses pouvant atteindre 25 mg/kg ont été bien tolérées et n'ont entraîné aucun signe de toxicité quand elles ont été administrées à des macaques de Buffon 1 fois par semaine pendant environ 6 mois. Cependant, certains changements dans le tracé de l'ECG ont été notés à différents moments (voir <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Études sur la toxicité de doses multiples [18]</b>).</p>								
97-333-1450	Doses multiples (BPL)	Singe (macaque de Buffon)	4 - 6 M 4 - 6 F	i.v.	0	---	---	5 mois
					1	1 x	n.d.	
					5	5 x	n.d.	
					25	25 x	n.d.	
<p><b>Remarque :</b> Selon l'évaluation préliminaire des résultats de cette étude, l'administration du trastuzumab n'a provoqué aucun effet indésirable apparent chez les singes mâles et femelles jusqu'à concurrence de 25 mg/kg.</p>								

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

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

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et par groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
91-663-1450	Réactivité croisée tissulaire (BPL)	Tissu humain	n.d.	n.d.	2,5 mcg/mL 50 mcg/mL	0,02 x <sup>a</sup> 0,04 x <sup>a</sup>	n.d. n.d.	n.d.
<p><b>Remarque :</b> L'anticorps humanisé trastuzumab reconnaît un antigène qui a une distribution limitée dans les cellules épithéliales et les carcinomes. L'anticorps murin muMAb 4D5 réagit dans les tissus normaux de façon analogue au trastuzumab. Les différences de coloration reflètent peut-être les méthodes utilisées pour détecter ces 2 anticorps. Les profils d'immunoréactivité observés dans les tumeurs humaines sont presque identiques pour les 2 anticorps.</p>								
91-686-1450	Réactivité croisée tissulaire (BPL)	Tissu de singe rhésus	n.d.	n.d.	2,5 mg/mL 0,79 mg/mL	20 x <sup>a</sup> 6 x <sup>a</sup>	n.d. n.d.	n.d.
<p><b>Remarque :</b> L'anticorps muMAb 4D5 reconnaît un antigène dans les cellules nerveuses et épithéliales de plusieurs tissus normaux. La coloration obtenue avec le trastuzumab humanisé a affiché une distribution semblable, mais pas toujours constante et moins intense. Les différences de coloration observées entre le trastuzumab et le muMAb 4D5 sont peut-être attribuables aux méthodes différentes de détection des deux anticorps. Les résultats ont indiqué que le singe rhésus exprime un antigène qui est reconnu par les anticorps monoclonaux anti-p185<sup>HER2</sup>.</p>								
92-458-1450 <sup>b</sup>	Immuno-génicité Doses multiples (BPL)	Singe (macaque de Buffon)	3 F	i.v.	5,0 5,0 5,0 5,0	2,5 x 2,5 x 2,5 x 2,5 x	2,9 x 2,5 x 1,9 x 1,0 x	6 mois
<p><b>Remarque :</b> L'administration hebdomadaire de 5,0 mg/mL du produit à l'étude, de trastuzumab (variante à forte teneur en glutamine), de trastuzumab (variante à faible teneur en glutamine), de trastuzumab (variante arginine) et de muMAb 4D5 à des macaques de Buffon a été bien tolérée. Le trastuzumab, le trastuzumab (variante à forte teneur en glutamine), le trastuzumab (variante à faible teneur en glutamine) et le trastuzumab (variante 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 macaque de Buffon.</p>								
93-446-1450 <sup>c</sup>	Immuno-génicité Étude de suivi (BPL)	Singe (macaque de Buffon)	3 F	i.v.	5,0 5,0	2,5 x 2,5 x	n.d. n.d.	2 semaines
<p><b>Remarque :</b> La provocation par une dose de 5,0 mg/kg de trastuzumab par voie i.v. (variante à forte teneur en glutamine) ou de trastuzumab (variante à faible teneur en glutamine) a été bien tolérée et n'a pas eu d'effet immunogène, d'après la production d'anticorps chez les macaques de Buffon femelles.</p>								

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

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et par groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
94-241-1450	Interactions médicamenteuses Dose unique (BPL)	Singe (rhésus)	3 F	i.v.	1,5	0,8 x	n.d.	3 semaines
<p><b>Remarque :</b> Une injection i.v. unique de la préparation liquide de trastuzumab (à des doses quasi équivalentes à la dose clinique administrée à l'humain, à poids égal) administrée seule, en association avec Adriamycin® ou Taxol®, ou encore en association avec Adriamycin® ou Cytoxan® a été bien tolérée et n'a entraîné aucun signe de toxicité générale.</p>								
91-639-1450	Tolérance locale aiguë (BPL)	Lapin, Hra: (NZW) SPF	9 F	i.v.	0 1,9	--- 1 x	--- n.d.	7 jours
<p><b>Remarque :</b> Les préparations du produit à l'étude et d'excipients ne sont pas considérées comme des irritants locaux après une seule injection en bolus i.v. chez le lapin.</p>								
95-502-1450	Tolérance locale aiguë (BPL)	Lapin, Hra: (NZW) SPF		i.v. i.v. s.-c. s.-c.	0 5 mg/mL 50 mg/mL 100 mg/mL	--- 1 x 9,5 x 19 x	--- n.d. n.d. n.d.	7 jours
<p><b>Remarque :</b> L'administration de trastuzumab en une seule injection en 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 par le lapin et n'entraîne aucun signe d'irritation locale attribuable au produit à l'étude.</p>								
91-668-1450	Pouvoir hémolytique et compatibilité sanguine (BPL)	Sang et plasma de singes rhésus et d'humains	n.d.	n.d.	4,7 mg/mL	38 x <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
<p><b>Remarque :</b> Le trastuzumab (à une concentration de 4,7 mg/mL) et l'excipient du trastuzumab n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes humains ou simiens et ils étaient compatibles avec le sérum et le plasma de l'humain et du singe rhésus.</p>								
95-501-1450	Pouvoir hémolytique et compatibilité sanguine (BPL)	Sang et plasma de singes rhésus et d'humains	n.d.	n.d.	5 mg/mL	41 x <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
<p><b>Remarque :</b> Le trastuzumab (à une concentration de 5 mg/mL) et l'excipient du trastuzumab (dilué à une concentration équivalant à 5 mg/mL de trastuzumab) n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes humains ou simiens et ils étaient compatibles avec le sérum et le plasma de l'humain et du singe rhésus.</p>								

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

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et par groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
96-014-1450	Doses multiples avec tréhalose (BPL)	Souris, Crl: CD1® (ICR)BRVAF/Plus®	10 M 10 F	i.v.	0	---	---	2 semaines
					10	35 x <sup>d</sup>	n.d.	
					100	350 x <sup>d</sup>	n.d.	
					1000	3500 x <sup>d</sup>	n.d.	

**Remarque :** L'administration intraveineuse quotidienne de tréhalose pendant 2 semaines a été bien tolérée et n'a produit aucun effet indésirable sur les souris mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg.

ASC = aire sous la courbe; BPL = bonnes pratiques de laboratoire; i.v. = intraveineuse; n.d. = non disponible; SPF = (*specific pathogen-free*) exempt d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS)

<sup>a</sup> Le produit n'a pas été administré à des animaux, de sorte qu'il a été impossible de calculer le rapport entre les ASC; ce qui est présenté est le rapport entre la concentration appliquée *in vitro* aux tissus et la concentration moyenne maximale dans la circulation humaine (123 mcg/mL).

<sup>b</sup> Le potentiel immunogène de 2 préparations de trastuzumab (H2) (variante à forte teneur en glutamine et variante à faible teneur en glutamine) et celui de la préparation de trastuzumab contenant la variante arginine ont été comparés avec le potentiel immunogène de l'anticorps murin correspondant, le muMAb 4D5.

<sup>c</sup> Cette étude visait à évaluer de manière plus approfondie le potentiel immunogène lié à la présence de la variante glutamine dans le trastuzumab (H2), après provocation par une dose unique administrée aux singes (dans l'étude 92-458-1450) qui avaient reçu, pendant 6 mois, des injections hebdomadaires de trastuzumab contenant la variante à forte teneur en glutamine ou la variante à faible teneur en glutamine.

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

® Marques déposées de leur détenteur respectif.



**Toxicité sur la reproduction** : Les résultats des études de toxicité sur la reproduction – effectuées chez des macaques de Buffon femelles recevant une injection intraveineuse quotidienne de trastuzumab pendant 4 jours, puis 2 injections par semaine pendant le reste du traitement – n’ont mis en évidence aucune modification des cycles œstraux ou du bilan des hormones sexuelles, aucun effet embryotoxique ni 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 étaient de 10 à 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 échantillons 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, tant humains que 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 de 1 mois, moment où l’étude a pris fin. Les études sur la reproduction portant sur le trastuzumab sont résumées au Tableau 46.

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

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

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

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et par groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
95-038-1450	Évaluation de la fertilité (BPL)	Singe (macaque de Buffon)	6 F	i.v.	0	---	---	7 cycles œstraux
					1	1 x	8,0 x <sup>a</sup>	
					5	5 x	2,2 x <sup>a</sup>	
					25	25 x	1,6 x <sup>a</sup>	
<p><b>Remarque :</b> L'administration de trastuzumab à raison de 1, de 5 ou de 25 mg/kg par voie i.v. durant 3 cycles œstraux n'a provoqué aucun signe de toxicité, aucune modification des cycles œstraux ni aucune altération du bilan des hormones sexuelles.</p>								
95-039-1450	Développement embryofœtal (BPL)	Singe (macaque de Buffon)	12 F	i.v.	0	---	---	100 jours
					1	1 x	7,2 x <sup>a</sup>	
					5	5 x	2,2 x <sup>a</sup>	
					25	25 x	1,8 x <sup>a</sup>	
<p><b>Remarque :</b> L'administration de trastuzumab à raison de 1, de 5 ou de 25 mg/kg par voie i.v. 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 ni aucun effet tératogène. Toutefois, 5 mères sont mortes durant cette étude. Deux guenons en gestation, l'une recevant 1,0 mg/kg et l'autre recevant l'excipient (groupe témoin), sont mortes sans mise bas ni avortement; elles ont donc été remplacées. Par la suite, 3 mères, soit 2 guenons qui recevaient 1,0 mg/kg et 1 guenon qui recevait 25 mg/kg, sont mortes après l'avortement des fœtus. Ces morts ont été attribuées à la présence d'une infection rétrovirale dans la colonie d'animaux et non à l'administration du trastuzumab.</p>								
95-238-1450	Passage dans le placenta à la fin de la gestation (BPL)	Singe (macaque de Buffon)	8 F	i.v.	25	25 x	1,7 x	7 mois
<p><b>Remarque :</b> L'administration de 25 mg/kg de trastuzumab en bolus i.v. vers la fin de la gestation et durant la période de lactation n'a eu aucun effet toxique sur les mères, les fœtus et les nouveau-nés.</p>								

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

<sup>a</sup> Le faible nombre d'échantillons prélevés aux fins de l'étude pharmacocinétique ne permet pas de calculer directement le rapport entre les ASC; les données inscrites 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 47. Sommaire des études non cliniques sur le pouvoir mutagène du trastuzumab**

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et par groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
98-024-1450	Test du micronoyau <i>in vivo</i> (BPL)	Souris, ICR/ (CRj: CD-1,SPF)	6 M	i.v.	0	---	---	24 heures
					29,5	15 x	s.o.	
					59	30 x	s.o.	
					118	59 x	s.o.	
<b>Remarque :</b> Le trastuzumab s'est révélé non clastogène, d'après le test du micronoyau pour les cellules de la moelle osseuse des souris ICR mâles.								
94-382-1450	Mutagénicité (BPL)	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>E. coli</i>	s.o.	s.o.	0 - 5000 mcg/mL	---	---	s.o.
<b>Remarque :</b> Le trastuzumab n'a pas provoqué de mutation 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 mcg/mL (en l'absence d'un système d'activation métabolique provenant d'un homogénat de foie de rat [S-9]) et jusqu'à 3750 mcg/mL (en présence de ce système d'activation); les traitements suivaient un protocole de culture en présence du produit. Aucun des traitements par le trastuzumab auxquels ont été soumises les souches évaluées, 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, il est considéré 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 mcg/mL	---	---	s.o.
<b>Remarque :</b> Il a été estimé que le trastuzumab ne provoque pas d'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains prélevés du sang entier quand ceux-ci sont exposés au trastuzumab à des doses allant jusqu'à 5000 mcg/mL, 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

<sup>a</sup> Le produit n'a pas été administré à des animaux, de sorte qu'il a été impossible de calculer les rapports entre les ASC; les données inscrites représentent le rapport entre la concentration mesurée *in vitro* et la concentration moyenne maximale dans la circulation humaine (123 mcg/mL).

## **19. MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

Monographie de Herceptin® (trastuzumab), numéro de contrôle : 235646; date : 7 mai 2020, Hoffmann-LaRoche Limitée.

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

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

**Pr**KANJINTI<sup>MD</sup> (se prononce *kan-jin-ti*)

trastuzumab pour injection

**Cancer du sein**

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

**KANJINTI** est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence HERCEPTIN<sup>®</sup>. 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**

**Erreur de médication**

Il existe un risque d'erreur de médication pour **KANJINTI** (trastuzumab) et **KADCYLA<sup>®</sup>** (trastuzumab emtansine). Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose administrée est bien la dose recommandée de **KANJINTI** (trastuzumab) et **NON** celle de **KADCYLA** (trastuzumab emtansine).

**Cardiotoxicité (dommages au cœur)**

L'administration de **KANJINTI** peut entraîner des problèmes cardiaques, notamment une insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque peut apparaître plus tard, après la fin du traitement par **KANJINTI**. Dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patients traités par le trastuzumab et une chimiothérapie que chez ceux qui avaient reçu uniquement la chimiothérapie; le risque était plus élevé lorsque le trastuzumab était administré avec un taxane après la prise d'une anthracycline et de cyclophosphamide. Chez les patients atteints d'un cancer du sein qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps, l'incidence et la sévérité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patients qui avaient reçu le trastuzumab en même temps que des anthracyclines et du cyclophosphamide.

**Votre fonction cardiaque doit être évaluée par votre médecin avant et pendant le traitement par KANJINTI.**

**Réactions à la perfusion et problèmes pulmonaires**

Certains patients ont présenté des réactions 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 **KANJINTI** doit être arrêtée temporairement si vous êtes essoufflé ou si votre tension artérielle est très basse. Votre médecin vous surveillera jusqu'à ce que ces symptômes aient disparu. Si vous avez une réaction allergique grave, une enflure, des problèmes pulmonaires, une inflammation des poumons ou un essoufflement grave, votre médecin pourrait devoir arrêter définitivement votre traitement par **KANJINTI**.

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

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

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

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

### **Comment KANJINTI agit-il?**

- Notre corps a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses. Quand des cellules cancéreuses apparaissent, notre corps réagit en produisant des protéines spéciales appelées anticorps. Ces anticorps se fixent sur d'autres protéines situées à la surface des cellules tumorales en croissance. Des chercheurs ont étudié ce phénomène pour apprendre à créer des anticorps utiles pour le traitement du cancer.
- On produit maintenant des anticorps qui peuvent cibler des tumeurs et limiter la croissance du cancer.
- KANJINTI appartient à une famille de médicaments appelés anticorps monoclonaux. Ce type d'anticorps cible le gène HER2 et interrompt son activité. Il se fixe au récepteur HER2 sur la cellule cancéreuse. Une fois fixé à une cellule cancéreuse, il arrête la croissance de cette cellule et pourrait la détruire.

### **Quelles sont les raisons d'utiliser ce médicament?**

- KANJINTI peut être utilisé chez les patients atteints d'un cancer du sein dont les cellules tumorales produisent des quantités importantes de protéine HER2.
- KANJINTI est utilisé chez certains patients atteints de cancer du sein au stade précoce à la suite d'une intervention chirurgicale et après une chimiothérapie OU à la suite d'une intervention chirurgicale et avec une chimiothérapie par un taxane, ainsi que chez les patients dont le cancer du sein s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps.

## **Quels sont les ingrédients de KANJINTI?**

Ingrédients médicinaux : L'ingrédient médicinal de KANJINTI est le trastuzumab.

Chaque flacon unidose de KANJINTI contient 150 mg de trastuzumab. Chaque flacon multidose de KANJINTI contient 420 mg de trastuzumab.

Ingrédients non médicinaux : KANJINTI contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorhydrate de L-histidine, L-histidine, polysorbate 20 et  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté. L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec le flacon multidose de 420 mg de KANJINTI contient de l'alcool benzylique.

## **KANJINTI est offert sous les formes posologiques suivantes :**

KANJINTI est une poudre stérile qui est reconstituée avant d'être administrée par voie intraveineuse.

## **Ne prenez pas KANJINTI si :**

Ne prenez pas KANJINTI si vous êtes allergique au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout autre ingrédient du produit (voir la section **Quels sont les ingrédients de KANJINTI?**).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KANJINTI afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

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

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

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

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

KANJINTI a une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des étourdissements et une somnolence peuvent se produire pendant le traitement par KANJINTI. 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 devriez pas conduire ni utiliser de machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

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

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

KANJINTI n'a pas fait l'objet d'études en règle sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Des interactions importantes avec d'autres médicaments n'ont pas été observées durant les essais cliniques sur le trastuzumab.

### **Comment faut-il prendre KANJINTI?**

La pharmacie de l'hôpital préparera KANJINTI en vue de son administration.

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

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose administrée est bien la dose recommandée de KANJINTI (trastuzumab) et NON celle de KADCYLA (trastuzumab emtansine).

Si vous êtes allergique à l'alcool benzylique, la poudre KANJINTI doit être mélangée avec de l'eau stérile pour injection.

### **Dose habituelle**

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

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

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

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



## Surdosage

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

Pour plus de renseignements sur le risque de surdose de KADCYLA en raison d'une erreur de médication, veuillez consulter la monographie de KADCYLA.

## Dose oubliée

Si une dose de KANJINTI a été omise, votre médecin vous dira quand vous recevrez votre prochaine perfusion de KANJINTI.

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

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

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

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

Pendant les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient 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 KANJINTI peut prévenir certains effets indésirables.

Voici des effets indésirables moins fréquents :

- L'essoufflement et la rétention d'eau, qui sont des symptômes de problèmes cardiaques. Ils sont causés par un effet sur le muscle cardiaque qui réduit la force de pompage du cœur. Cet effet indésirable se produit plus souvent chez les femmes qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline (comme la doxorubicine ou l'épirubicine). L'insuffisance cardiaque causée par le traitement par KANJINTI peut varier en intensité et

exiger un traitement par un médicament pour le cœur. Le traitement par KANJINTI pourrait aussi devoir être arrêté.

- L'essoufflement, la fatigue ou les battements cardiaques rapides, qui sont des symptômes d'anémie. Cet effet est causé par une baisse temporaire du nombre de globules rouges.
- Une baisse temporaire du nombre de globules blancs peut augmenter votre risque d'infection et de diarrhée.

Une difficulté à respirer, une fatigue et une perte de poids sont courantes en cas de maladie pulmonaire.

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

- essoufflement;
- augmentation de la toux;
- enflure des jambes à cause d'une rétention d'eau;
- diarrhée : 4 selles additionnelles par jour ou toute diarrhée pendant la nuit;
- symptômes d'une infection, entre autres :
  - fièvre, soit une température de 38 °C ou plus,
  - mal de gorge,
  - toux,
  - toute rougeur ou enflure,
  - douleur en urinant;
- symptômes d'une réaction allergique, entre autres :
  - resserrement de la gorge,
  - enflure des lèvres et de la langue,
  - urticaire,
  - éruption cutanée,
  - étourdissements,
  - battements cardiaques rapides.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b> (≥ 10%)			
<b>Diarrhée</b> (4 selles additionnelles par jour ou toute diarrhée pendant la nuit)		✓	
<b>COURANT</b> (≥ 1% et ≤ 10%)			
<b>Problèmes cardiaques</b> Symptômes possibles : essoufflement, rétention d'eau (enflure du bas des jambes)		✓	
<b>Anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang)</b> Symptômes possibles : essoufflement, battements cardiaques rapides, étourdissements, sensation de tête légère		✓	
<b>Baisse du nombre de globules blancs pouvant augmenter le risque d'infection</b> Symptômes possibles d'une infection : fièvre (température de plus de 38 °C [101 °F]), frissons, mal de gorge, toux, toute rougeur ou enflure, douleur en urinant		✓	
<b>Problèmes pulmonaires</b> Symptômes possibles : essoufflement, respiration sifflante ou toux		✓	

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

- visitant le site Web de [déclarations des effets indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou en

- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

### **Entreposage**

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

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de KANJINTI :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur [le site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) et le site Web du fabricant ([www.amgen.ca](http://www.amgen.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-50AMGEN (1-866-502-6436).

Ce feuillet a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 4 août 2021

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

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

**PrKANJINTI<sup>MD</sup>** (se prononce *kan-jin-ti*)

trastuzumab pour injection

**Cancer gastrique**

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

**KANJINTI** est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence HERCEPTIN<sup>®</sup>. 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**

**Erreur de médication**

Il existe un risque d'erreur de médication pour **KANJINTI** (trastuzumab) et **KADCYLA<sup>®</sup>** (trastuzumab emtansine). Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose administrée est bien la dose recommandée de **KANJINTI** (trastuzumab) et **NON** celle de **KADCYLA** (trastuzumab emtansine).

**Cardiotoxicité (dommages au cœur)**

L'administration de **KANJINTI** peut entraîner des problèmes cardiaques, notamment une insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque peut apparaître plus tard, après la fin du traitement par **KANJINTI**. Dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patients traités par le trastuzumab et une chimiothérapie que chez ceux qui avaient reçu uniquement la chimiothérapie; le risque était plus élevé lorsque le trastuzumab était administré avec un taxane après la prise d'une anthracycline et de cyclophosphamide. Chez les patients atteints d'un cancer du sein qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps, l'incidence et la sévérité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patients qui avaient reçu le trastuzumab en même temps que des anthracyclines et du cyclophosphamide.

**Votre fonction cardiaque doit être évaluée par votre médecin avant et pendant le traitement par KANJINTI.**

**Réactions à la perfusion et problèmes pulmonaires**

Certains patients ont présenté des réactions 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 **KANJINTI** doit être arrêtée temporairement si vous êtes essoufflé ou si votre tension artérielle est très basse. Votre médecin vous surveillera jusqu'à ce que ces symptômes aient disparu. Si vous avez une réaction allergique grave, une enflure, des problèmes pulmonaires, une inflammation des poumons ou un essoufflement grave, votre médecin pourrait devoir arrêter définitivement votre traitement par **KANJINTI**.

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

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

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

- KANJINTI est un médicament contre le cancer qui doit être prescrit par un médecin.
- KANJINTI est utilisé chez certains patients atteints d'un cancer gastrique qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps afin de ralentir la croissance de cellules spécifiques du cancer gastrique qui produisent des quantités importantes de protéine HER2.
- KANJINTI 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 gastrique qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps.
- KANJINTI est aussi approuvé pour le traitement du cancer du sein (les renseignements pour le patient sur l'utilisation de KANJINTI dans le traitement du cancer du sein sont fournis sur un feuillet distinct).

### **Comment KANJINTI agit-il?**

- Notre corps a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses. Quand des cellules cancéreuses apparaissent, notre corps réagit en produisant des protéines spéciales appelées anticorps. Ces anticorps se fixent sur d'autres protéines situées à la surface des cellules tumorales en croissance. Des chercheurs ont étudié ce phénomène pour apprendre à créer des anticorps utiles pour le traitement du cancer.
- On produit maintenant des anticorps qui peuvent cibler des tumeurs et limiter la croissance du cancer.
- KANJINTI appartient à une famille de médicaments appelés anticorps monoclonaux. Ce type d'anticorps cible le gène HER2 et interrompt son activité. Il se fixe au récepteur HER2 sur la cellule cancéreuse. Une fois fixé à une cellule cancéreuse, il arrête la croissance de cette cellule et pourrait la détruire.

### **Quelles sont les raisons d'utiliser ce médicament?**

- KANJINTI peut être utilisé chez les patients atteints d'un cancer gastrique dont les cellules tumorales produisent des quantités importantes de protéine HER2.
- KANJINTI 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 gastrique qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps chez des patients qui n'ont pas reçu de traitement antérieur contre leur cancer.

## **Quels sont les ingrédients de KANJINTI?**

Ingrédients médicinaux : L'ingrédient médicinal de KANJINTI est le trastuzumab.

Chaque flacon unidose de KANJINTI contient 150 mg de trastuzumab. Chaque flacon multidose de KANJINTI contient 420 mg de trastuzumab.

Ingrédients non médicinaux : KANJINTI contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorhydrate de L-histidine, L-histidine, polysorbate 20 et  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté. L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec le flacon multidose de 420 mg de KANJINTI contient de l'alcool benzylique.

## **KANJINTI est offert sous la forme posologique suivante :**

KANJINTI est une poudre stérile qui est reconstituée avant d'être administrée par voie intraveineuse.

## **Ne prenez pas KANJINTI si :**

Ne prenez pas KANJINTI si vous êtes allergique au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout autre ingrédient du produit (voir la section **Quels sont les ingrédients de KANJINTI?**).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KANJINTI afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

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

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

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

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

KANJINTI a une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des étourdissements et une somnolence peuvent se produire pendant le traitement par KANJINTI. 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 devriez pas conduire ni utiliser de machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

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

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

KANJINTI n'a pas fait l'objet d'études en règle sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Des interactions importantes avec d'autres médicaments n'ont pas été observées durant les essais cliniques sur le trastuzumab.

### **Comment faut-il prendre KANJINTI?**

La pharmacie de l'hôpital préparera KANJINTI en vue de son administration.

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

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose administrée est bien la dose recommandée de KANJINTI (trastuzumab) et NON celle de KADCYLA (trastuzumab emtansine).

Si vous êtes allergique à l'alcool benzylique, la poudre KANJINTI doit être mélangée avec de l'eau stérile pour injection.

### **Dose habituelle**

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

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

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

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

### **Surdosage**

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

Pour plus de renseignements sur le risque de surdose de KADCYLA en raison d'une erreur de médication, veuillez consulter la monographie de KADCYLA.



## **Dose oubliée**

Si une dose de KANJINTI a été omise, votre médecin vous dira quand vous recevrez votre prochaine perfusion de KANJINTI.

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

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

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

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

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

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

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

- essoufflement;
- augmentation de la toux;
- enflure des jambes à cause d'une rétention d'eau;
- diarrhée : 4 selles additionnelles par jour ou toute diarrhée pendant la nuit;
- symptômes d'une infection, entre autres :
  - fièvre, soit une température de 38 °C ou plus,
  - mal de gorge,

- toux,
- toute rougeur ou enflure,
- douleur en urinant;
- symptômes d'une réaction allergique, entre autres :
  - resserrement de la gorge,
  - enflure des lèvres et de la langue,
  - urticaire,
  - éruption cutanée,
  - étourdissements,
  - battements cardiaques rapides.

Le tableau suivant présente les effets indésirables graves qui se sont manifestés plus fréquemment dans le groupe ayant reçu le trastuzumab et la chimiothérapie que dans le groupe ayant reçu seulement la chimiothérapie dans le cadre de l'étude clinique principale sur le cancer gastrique.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>MOINS COURANT</b> (≥ 1 et ≤ 10%)			
<b>Problèmes gastro-intestinaux</b> Diarrhée, vomissements, difficulté à avaler		✓	
<b>Troubles sanguins</b> Baisse du nombre de globules blancs entraînant un risque accru d'infection, fièvre		✓	
<b>Infections</b> Infection des poumons (pneumonie)  Symptômes possibles : rhume suivi d'une forte fièvre.		✓	
<b>Troubles généraux</b> Fièvre		✓	
<b>Troubles métaboliques</b> Anorexie		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Problèmes rénaux</b> Incapacité des reins à fonctionner correctement  Symptômes possibles : diminution de la production d'urine normale, rétention de liquides provoquant une enflure des jambes, des chevilles ou des pieds, somnolence, essoufflement, fatigue		✓	

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

**Déclaration des effets secondaires**

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

- visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou en

- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

### Entreposage

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

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

### Pour en savoir davantage au sujet de KANJINTI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur [le site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) et le site Web du fabricant ([www.amgen.ca](http://www.amgen.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-50AMGEN (1-866-502-6436).

Ce feuillet a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 4 août 2021