

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrHERCEPTIN®

trastuzumab pour injection

Anticorps monoclonal humanisé produit par une culture de cellules de mammifère en utilisant la
technique d'ADN recombinant

Poudre stérile pour perfusion intraveineuse seulement

440 mg de trastuzumab/fiole

Norme pharmaceutique reconnue

Antinéoplasique

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

7070 Mississauga Road

Mississauga (Ontario)

L5N 5M8

www.rochecanada.com

Date d'approbation initiale :

2025-05-02

Numéro de contrôle : 292159

HERCEPTIN® est une marque déposée de Genentech, Inc., utilisée sous licence.

© 1998-2025, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la dernière autorisation.

Table des matières

Certaines sections (tel qu'indiqué dans la section 2.1 de la ligne directrice des monographies) ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie.....	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 Contre-indications.....	5
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4 Posologie et administration.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.3 Reconstitution.....	10
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée	11
5 Surdose.....	12
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	12
7 Mises en garde et précautions	13
Généralités	13
Appareil cardiovasculaire.....	13
Conduite et utilisation de machines	23
Système sanguin et lymphatique	23
Système immunitaire	24
Santé reproductive.....	26
Appareil respiratoire	26
7.1 Populations particulières.....	26
7.1.1 Grossesse	26
7.1.2 Allaitement.....	27
7.1.3 Enfants et adolescents	27

7.1.4	Personnes âgées.....	27
8	Effets indésirables	28
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	28
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	29
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	70
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	76
8.5	Manifestations indésirables survenues après la commercialisation	76
9	Interactions médicamenteuses	77
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	77
9.3	Interactions médicament-comportement	78
9.4	Interactions médicament-médicament	78
9.5	Interactions médicament-aliment	78
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	78
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	78
10	Pharmacologie clinique	78
10.1	Mode d'action.....	78
10.2	Pharmacodynamie	82
10.3	Pharmacocinétique	82
10.4	Immunogénicité	83
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	84
12	Particularités de manipulation du produit	84
Partie 2 : Renseignements scientifiques		85
13	Renseignements pharmaceutiques	85
14	Études cliniques	86
14.1	Études cliniques par indication	86
	Cancer du sein au stade précoce.....	86
	Cancer du sein métastatique (CSM).....	99
	Cancer gastrique métastatique	102
15	Microbiologie	105
16	Toxicologie non clinique	105
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		119
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		127

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Cancer du sein au stade précoce

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

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

Pour plus de renseignements sur les critères d'inclusion aux études cliniques sur HERCEPTIN dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, d'après le système de classification TNM (tumeur, atteinte ganglionnaire, métastases), veuillez consulter la section 14 Études cliniques.

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

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

Cancer du sein métastatique (CSM)

HERCEPTIN (trastuzumab pour injection) est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, en présence d'une surexpression de HER2.

On ignore les bienfaits du traitement par HERCEPTIN chez les patients dont le degré de surexpression de HER2 est nul (degré de surexpression de HER2 de 0, tel que défini par la trousse HerceptTest[®]) ou faible (degré de surexpression de 1+ tel que défini par la trousse HerceptTest[®], et le sous-groupe de patients ayant un degré de surexpression de HER2 de 2+ tel que défini par la trousse HerceptTest[®], qui correspond à un score de 1+ dans la méthode expérimentale utilisée dans les essais cliniques) (voir 4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques; Sélection des patients/Tests diagnostiques).

HERCEPTIN 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 HERCEPTIN en association avec le pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter la monographie du pertuzumab.

Cancer gastrique métastatique

HERCEPTIN (trastuzumab pour injection), en association avec la capécitabine ou le 5-fluorouracile i.v. et le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de

la jonction œso-gastrique métastatique, HER2-positif, n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux préalable pour leur maladie métastatique.

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

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de HERCEPTIN n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans). Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Les données cliniques signalées ne sont pas adéquates pour déterminer si les patients plus âgés répondent au traitement par HERCEPTIN différemment des patients plus jeunes (voir 7 Mises en garde et précautions; 7.1 Populations particulières; 7.1.4 Personnes âgées).

2 Contre-indications

- HERCEPTIN est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à un ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
- Avant d'administrer HERCEPTIN 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 sur les mises en garde et précautions importantes

Il existe un risque d'erreur de médication pour HERCEPTIN (trastuzumab) et le trastuzumab emtansine ou le trastuzumab déruxtécán. Afin de réduire ce risque au minimum, vérifier l'étiquette des fioles afin de s'assurer que le médicament en préparation qui doit être administré est bien HERCEPTIN (trastuzumab) et non le trastuzumab emtansine ou le trastuzumab déruxtécán. L'ordonnance de HERCEPTIN doit indiquer à la fois sa marque et sa dénomination commune (voir 4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques).

Cardiotoxicité

L'administration de HERCEPTIN peut entraîner une dysfonction ventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive. Dans le cas du traitement adjuvant, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée avec le traitement par HERCEPTIN et une chimiothérapie qu'avec la chimiothérapie seule. On a observé une augmentation de l'incidence de manifestations cardiaques symptomatiques et asymptomatiques lorsque HERCEPTIN était administré avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, comparativement à l'administration avec un schéma sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. L'incidence était plus importante lorsque HERCEPTIN était administré de façon concomitante plutôt que séquentielle avec un taxane. En contexte de maladie métastatique, l'incidence et la sévérité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patients qui avaient reçu HERCEPTIN en concomitance avec des anthracyclines et du cyclophosphamide (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

La fonction du ventricule gauche de tous les patients doit être évaluée avant et pendant le traitement par HERCEPTIN (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

Réactions à la perfusion; toxicité pulmonaire

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

Toxicité embryo-fœtale

L'exposition à HERCEPTIN pendant la grossesse peut entraîner une altération de la croissance des reins et/ou de la fonction rénale du fœtus entraînant un oligoamnios et une séquence oligoamnios se manifestant par une hypoplasie pulmonaire, des anomalies squelettiques, un retard de croissance intra-utérine et une mort néonatale (voir 7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Grossesse).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Il existe un risque d'erreur de médication pour HERCEPTIN (trastuzumab) et le trastuzumab emtansine ou le trastuzumab déruxtécan. Afin de réduire ce risque au minimum, vérifier l'étiquette des fioles afin d'assurer que le médicament en préparation qui doit être administré est bien HERCEPTIN (trastuzumab) et non le trastuzumab emtansine ou le trastuzumab déruxtécan. En outre, s'assurer que la dose recommandée de HERCEPTIN est administrée (voir la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).
- L'ordonnance de HERCEPTIN doit indiquer à la fois sa marque et sa dénomination commune. Ne pas substituer HERCEPTIN au trastuzumab emtansine ou au trastuzumab déruxtécan.
- Avant d'administrer HERCEPTIN 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 l'ajustement posologique, la séquence d'administration des agents et la durée du traitement.

Sélection des patients/Tests diagnostiques

Cancer du sein au stade précoce/cancer du sein métastatique

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

Pour assurer la précision et la reproductibilité des résultats, il est essentiel de suivre à la lettre le protocole décrit dans le prospectus d'emballage d'un test diagnostique approprié. Cependant, d'après les connaissances scientifiques actuelles, aucun test standard ne peut être recommandé pour le moment. Il n'existe pas de méthode standard de coloration, ni de standard pour le type d'anticorps

utilisé. L'évaluation du degré de surexpression est subjective, et le signal peut s'atténuer avec le temps sur les lames entreposées.

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

Dans les études, on a utilisé une méthode d'analyse expérimentale dont l'échelle d'évaluation allait de 0 à 3+. Il se peut qu'il n'y ait pas de corrélation entre le degré de surexpression de HER2 indiqué par d'autres méthodes d'analyse et le degré utilisé comme critère d'inclusion dans les essais cliniques. Par exemple, le test HercepTest® (marque déposée de Genentech, Inc.) comporte aussi une échelle d'évaluation de 0 à 3+. Un résultat de 3+ avec le test HercepTest® correspondrait probablement à un résultat de 2+ ou de 3+ avec la méthode d'analyse expérimentale utilisée dans les essais cliniques. Un bon nombre de 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 l'on obtienne un rapport bienfaits-risques différent du rapport observé dans les essais cliniques si on utilise une méthode d'analyse ayant une plus grande sensibilité que la méthode d'analyse expérimentale utilisée dans les essais cliniques. Au moment de décider quels patients devraient recevoir HERCEPTIN, on doit mettre en balance le risque de dysfonction cardiaque (voir 7 Mises en garde et précautions) et les bienfaits possibles du traitement, surtout chez les patients dont le degré de surexpression de HER2 n'est pas élevé.

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

Cancer gastrique métastatique

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

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Cancer du sein au stade précoce

Administration toutes les trois semaines : la dose d'attaque recommandée de HERCEPTIN (trastuzumab pour injection) est de 8 mg/kg, administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg, administrée trois semaines plus tard, puis une nouvelle dose de 6 mg/kg administrée à trois semaines d'intervalle par perfusion durant 90 minutes environ. Si la dose précédente a été bien tolérée, la dose suivante peut être administrée par perfusion durant 30 minutes. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus** (voir 4.3 Reconstitution, Préparation en vue de l'administration).

Administration hebdomadaire : pour le schéma hebdomadaire, la dose d'attaque recommandée de

HERCEPTIN est de 4 mg/kg, suivie de 2 mg/kg toutes les semaines.

Voir la section 14 Études cliniques pour la posologie en association avec une chimiothérapie.

Cancer du sein métastatique (CSM)

Administration hebdomadaire : la dose d'attaque recommandée de HERCEPTIN est de 4 mg/kg, administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée est de 2 mg/kg, qui peut être administrée par perfusion de 30 minutes si la dose d'attaque initiale a été bien tolérée. HERCEPTIN peut être administré en externe. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux** (voir 4.3 Reconstitution, Préparation en vue de l'administration).

Cancer gastrique métastatique

Administration toutes les trois semaines : la dose d'attaque recommandée de HERCEPTIN est de 8 mg/kg HERCEPTIN, administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg, administrée trois semaines plus tard, puis une nouvelle dose de 6 mg/kg administrée à trois semaines d'intervalle, par perfusion durant 90 minutes environ. Si la dose précédente a été bien tolérée, la dose suivante peut être administrée par perfusion durant 30 minutes. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus** (voir 4.3 Reconstitution, Préparation en vue de l'administration).

Durée du traitement

Les patients atteints d'un CSM ou d'un cancer gastrique métastatique doivent être traités par HERCEPTIN jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité ne pouvant être prise en charge.

Les patients atteints de cancer du sein au stade précoce doivent être traités pendant un an ou jusqu'à la survenue d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité ne pouvant être prise en charge, selon la première occurrence (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire). Il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement au-delà d'un an chez les patients atteints d'un CSP (voir 14 Études cliniques, Cancer du sein au stade précoce, Essai HERA).

Modification de la dose

En cas de réactions à la perfusion, le débit de la perfusion intraveineuse de HERCEPTIN peut être ralenti ou interrompu.

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

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

Tableau 1 Critères pour l'arrêt définitif de HERCEPTIN en cas de dysfonction cardiaque dans les études pivots sur le traitement adjuvant du cancer du sein		
ÉTUDE	En cas d'ICC symptomatique	Si le traitement est suspendu en raison d'une diminution asymptomatique de la FEVG (selon l'algorithme utilisé dans chaque protocole d'étude)
HERA	Nécessaire	Nécessaire si HERCEPTIN est suspendu pendant 2 cycles successifs
NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG-006	Nécessaire	Nécessaire si HERCEPTIN est suspendu pendant 2 cycles consécutifs ou pendant 3 cycles intermittents; l'investigateur pouvait choisir d'arrêter définitivement le traitement plus tôt

Suspension d'une dose

Surveillance de la fonction cardiaque (voir aussi 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité)

Tableau 2 Recommandations pour la poursuite ou l'arrêt du traitement par HERCEPTIN chez les patients asymptomatiques en fonction des mesures en série de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ^a (adapté des lignes directrices consensuelles canadiennes*)			
Lien entre la FEVG et la LIN	Diminution asymptomatique de la FEVG par rapport au début de l'étude		
	≤ 10 points de pourcentage	10–15 points de pourcentage	≥ 15 points de pourcentage
Dans les limites radiologiques normales de l'établissement	Continuer HERCEPTIN.	Continuer HERCEPTIN.	Arrêter HERCEPTIN et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem.
De 1 à 5 points de pourcentage sous la LIN	Continuer HERCEPTIN ^b .	Arrêter HERCEPTIN et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. ^{b,c}	Arrêter HERCEPTIN et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. ^{c,d}
≥ 6 points de pourcentage sous la LIN	Continuer HERCEPTIN et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. ^d	Arrêter HERCEPTIN et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. ^{c,d}	Arrêter HERCEPTIN et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. ^{c,d}

^aSelon 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.

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

^cAprès deux doses suspendues, envisager l'arrêt définitif de HERCEPTIN.

^dAmorcer un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et aiguiller le patient vers un cardiologue.

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

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

Pour connaître la fréquence de la surveillance cardiaque, voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux

Préparation en vue de l'administration

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

Si le patient a une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique, utiliser de l'eau stérile pour injection pour reconstituer HERCEPTIN (voir 7 Mises en garde et précautions). **Les fioles de HERCEPTIN qui ont été reconstituées au moyen d'eau stérile pour injection doivent être utilisées immédiatement et toute portion non utilisée doit être jetée. L'emploi d'autres solvants pour la reconstitution est à éviter.**

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

Reconstitution:

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

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

Déterminer le volume (en ml) de solution de HERCEPTIN nécessaire :

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

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

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

Volume (ml) = [Poids corporel (kg) x dose (8 mg/kg comme dose d'attaque OU 6 mg/kg comme dose d'entretien)]

21 mg/ml (concentration de la solution reconstituée)

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

4.4 Administration

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

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

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

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

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

4.5 Dose oubliée

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

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

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

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

5 Surdose

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

Vérifier que la dose recommandée de HERCEPTIN (trastuzumab) est administrée et NON la dose de trastuzumab emtansine ou de trastuzumab déruxtécán. Pour plus de renseignements sur le risque de surdose en trastuzumab emtansine ou en trastuzumab déruxtécán en raison d'une erreur de médication, voir leurs monographies respectives.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Fiolle, 440 mg	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine, polysorbate 20 et dihydrate d' α,α -tréhalose. Remarque : L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec HERCEPTIN (trastuzumab) contient 1,1 % d'alcool benzylique (voir 7 Mises en garde et précautions).

Description

HERCEPTIN (trastuzumab pour injection) est une poudre lyophilisée stérile, de couleur blanche à jaune

pâle, sans agent de conservation, pour administration intraveineuse (i.v.). Chaque fiole de HERCEPTIN contient 440 mg de trastuzumab, 6,4 mg de L-histidine, 9,9 mg de chlorhydrate de L-histidine, 1,8 mg de polysorbate 20, et 400 mg de dihydrate d' α,α -tréhalose. La reconstitution avec 20 ml d'eau bactériostatique pour injection (fiole fournie), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % comme agent de conservation, donne une solution multidose contenant 21 mg/ml de trastuzumab, à un pH avoisinant 6.

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

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

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

7 Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Généralités

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

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

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

Cancer du sein au stade précoce

L'innocuité de différentes associations chimiothérapeutiques administrées avant le traitement par HERCEPTIN 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 HERCEPTIN 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 trois ans. Si on sait qu'un patient est hypersensible à l'alcool benzylique (l'agent de conservation contenu dans l'eau bactériostatique pour injection), on reconstituera HERCEPTIN avec de l'eau stérile pour injection. **Utiliser immédiatement la solution de HERCEPTIN reconstituée avec de l'eau stérile pour injection et jeter la fiole** (voir 4 Posologie et administration).

Appareil cardiovasculaire

Cardiotoxicité : l'administration de HERCEPTIN peut donner lieu à une dysfonction ventriculaire et à une insuffisance cardiaque congestive. Dans le cas du traitement adjuvant, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patients traités par HERCEPTIN et une chimiothérapie que chez ceux qui ont reçu uniquement la chimiothérapie. Chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, on a observé une augmentation de l'incidence de manifestations cardiaques symptomatiques et asymptomatiques lorsque HERCEPTIN était administré avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, comparativement à l'administration avec un schéma sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. L'incidence était plus importante lorsque HERCEPTIN était administré de façon concomitante plutôt que séquentielle avec un taxane. En contexte de maladie métastatique,

l'incidence et la sévérité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patients qui ont reçu HERCEPTIN en concomitance avec des anthracyclines et le cyclophosphamide. Les données de pharmacovigilance montrent aussi que l'incidence de manifestations indésirables cardiaques était supérieure chez les patients ayant déjà été exposés à des anthracyclines.

Étant donné que la demi-vie du trastuzumab calculée avec une méthode de pharmacocinétique de population avoisine 28,5 jours (IC à 95 % : 25,5-32,8 jours), le trastuzumab peut persister dans la circulation pendant quelque 24 semaines (extrêmes : 22-28 semaines) après l'arrêt du traitement par HERCEPTIN. 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 HERCEPTIN soit comme composante d'un traitement adjuvant soit en traitement d'un CSM surexprimant HER2 peuvent présenter des signes et des symptômes de dysfonction cardiaque tels que dyspnée, augmentation de la toux, dyspnée nocturne paroxystique, œdème périphérique, bruit de galop S₃ ou réduction de la fraction d'éjection. La dysfonction cardiaque associée au traitement par HERCEPTIN peut être grave et a été associée à une insuffisance cardiaque invalidante, à un décès et à un thrombus mural entraînant un accident vasculaire cérébral. La fonction du ventricule gauche de tous les patients doit être évaluée avant et durant le traitement par HERCEPTIN. 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 HERCEPTIN et mesurer de nouveau la FEVG dans les trois semaines environ qui suivent. Si celle-ci ne s'est pas améliorée ou qu'elle a continué à baisser, il faut envisager sérieusement l'arrêt définitif du traitement par HERCEPTIN, sauf si l'on considère que les bienfaits pour le patient l'emportent sur les risques. Les bases scientifiques de la dysfonction cardiaque ont été étudiées de façon incomplète dans les études précliniques.

Il faut être extrêmement prudent quand on traite des patients qui ont une dysfonction cardiaque préexistante et, dans les cas de cancer du sein au stade précoce, chez les patients dont la FEVG est inférieure ou égale à 55 %. Les candidats au traitement adjuvant par HERCEPTIN 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 en deux dimensions soit une ventriculographie isotopique (MUGA). Il faut bien peser les risques et les bienfaits avant de décider d'instaurer le traitement par HERCEPTIN. Les évaluations cardiaques comme celles qui ont été effectuées au départ doivent être répétées tous les trois mois pendant le traitement puis tous les six mois après l'arrêt du traitement, et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de HERCEPTIN. Chez les patients atteints de cancer du sein précoce qui reçoivent une chimiothérapie à base d'anthracycline, il est recommandé de poursuivre le suivi une fois par année pendant un maximum de cinq ans après la dernière administration de HERCEPTIN, ou plus longtemps si l'on observe une diminution continue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Une telle surveillance peut permettre de détecter la présence d'une dysfonction cardiaque. Il peut être utile de surveiller plus fréquemment (p. ex. toutes les 6-8 semaines) les cas de dysfonction cardiaque asymptomatique. Lorsque la fonction ventriculaire gauche diminue constamment mais que le patient demeure asymptomatique, le médecin devrait envisager d'arrêter le traitement, sauf si l'on considère que les bienfaits pour le patient l'emportent sur les risques.

Si une insuffisance cardiaque symptomatique apparaît durant le traitement par HERCEPTIN, elle doit être traitée au moyen des traitements classiques appropriés. L'interruption du traitement par HERCEPTIN est fortement à envisager chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque

congestive cliniquement significative. Dans les essais cliniques sur le CSM, environ les deux tiers des patients qui présentaient une dysfonction cardiaque ont été traités pour des symptômes cardiaques. La plupart ont répondu au traitement approprié (qui peut comprendre un ou plusieurs des agents suivants : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, β -bloquants, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ou glucosides cardiotoniques), qui comportait souvent l'arrêt du traitement par HERCEPTIN. On n'a pas évalué de manière prospective si la poursuite ou la reprise du traitement par HERCEPTIN était sans danger pour les patients qui avaient déjà éprouvé des effets cardiotoxiques.

Cancer du sein au stade précoce

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

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

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

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

L'innocuité de la poursuite ou de la reprise de l'administration de HERCEPTIN chez les patients ayant présenté auparavant une toxicité cardiaque n'a pas fait l'objet d'études prospectives. Selon les comptes-rendus de manifestations cardiaques, environ la moitié des cas s'étaient complètement résorbés au moment de l'analyse préliminaire (voir le Tableau 6 et le Tableau 7 ci-dessous).

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

Un indice de suspicion clinique élevé est nécessaire pour arrêter le traitement en présence de symptômes cardio-pulmonaires. Il faut surveiller étroitement la fonction cardiaque chez tous les patients et administrer un traitement adéquat contre l'ICC, indépendamment de l'arrêt du traitement par HERCEPTIN. Pour de l'information sur la poursuite ou l'abandon du traitement par HERCEPTIN en fonction des évaluations périodiques de la FEVG, consulter le Tableau 2, section 4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Suspension d'une dose, Surveillance de la fonction cardiaque.

Essai HERA

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

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

Tableau 4 Nombres absolus et taux de manifestations liées aux critères d'évaluation cardiaques dans l'essai HERA (suivi médian de 12 mois)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analyse conjointe : NSABP B-31 et NCCTG N9831

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

Tableau 8 Analyse conjointe : (NSABP B-31 et NCCTG N9831) Incidence et type de manifestations cardiaques (durée moyenne du suivi de l'innocuité supérieure à 8 ans**)						
	B31		N9831		B-31+N9831	
	AC→T (n = 889)	AC→T + H (n = 1 031)	AC→T (n = 766)	AC→T + H (n = 969)	AC→T (n = 1 655)	AC→T+H (n = 2 000)
ICC symptomatique (sans décès)	11 (1,2 %)	38 (3,7 %)	5 (0,7 %)	24 (2,5 %)	16 (1,0 %) ^a	62 (3,1 %) ^b
Arrêt cardiaque	2 (0,2 %) ^c	1 (0,1 %)	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)	5 (0,3 %) ^c	2 (0,1 %)
Décès attribuable à l'ICC, à l'IM ou à une arythmie primaire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)	1 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Décès soudain sans étiologie documentée	2 (0,2 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	3 (0,2 %)	1 (0,1 %)
Toute manifestation asymptomatique de nature cardiaque ou concernant la FEVG	270 (30,4 %)	401 (38,9 %)	209 (27,3 %)	367 (37,9 %)	479 (28,9 %)	768 (38,4 %)
Chute de la FEVG de 10 points, comparativement à la valeur initiale et à moins de 55*	236 (26,5 %)	376 (36,5 %)	184 (24,0 %)	340 (35,1 %)	420 (25,4 %)	716 (35,8 %)
Chute de la FEVG de 5 points, comparative-ment à la valeur initiale, à une valeur inférieure à la limite inférieure de la normale*	161 (18,1 %)	267 (25,9 %)	127 (16,6 %)	238 (24,6 %)	288 (17,4 %)	505 (25,3 %)

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; ICC = insuffisance cardiaque congestive; H = HERCEPTIN;

FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; IM = infarctus du myocarde; T = paclitaxel

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

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

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

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

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

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

Le Tableau 9 résume l'information de suivi de 84 patients (52 de l'étude B-31 et 32 de l'étude N9831) chez qui l'ICC symptomatique a été déterminée et confirmée par le comité de l'étude.

Tableau 9						
Analyse conjointe (NSABP B-31 et NCCTG N9831)						
Suivi des cas d'ICC symptomatique (durée moyenne du suivi de l'innocuité supérieure à 8 ans*)						
(patients de la population combinée de l'analyse de l'innocuité présentant une ICC symptomatique confirmée par le comité de l'étude)						
	B-31		N9831		Analyse conjointe	
	AC→T (n = 11)	AC→T + H (n = 38)	AC→T (n = 5)	AC→T + H (n = 24)	AC→T (n = 16)	AC→T + H (n = 62)
Mois entre la survenue et la première guérison globale						
N	4	22	0	9	4	31
Moyenne (ÉT)	10,1 (2,2)	21,5 (11,1)	ND	10,5 (8,6)	10,1 (2,2)	18,3 (11,5)
Médiane	10,2	16,9	ND	6,6	10,2	14,5
Fourchette	8-12	9-50	ND	3-31	8-12	3-50
État de guérison globale actuelle						
Guérison (FEVG ≥ 50 % sans symptômes)	3 (27,3 %)	8 (21,1 %)	(0,0 %)	7 (29,2 %)	3 (18,8 %)	15 (24,2 %)
Aucune guérison (FEVG < 50% ou présence de symptômes)	2 (18,2 %)	7 (18,4 %)	3 (60,0 %)	6 (25,0 %)	5 (31,3 %)	13 (21,0 %)
Inconnu	6 (54,5 %)	23 (60,5 %)	2 (40,0 %)	11 (45,8 %)	8 (50,0 %)	34 (54,8 %)
A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = HERCEPTIN; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; ÉT = écart-type; T = paclitaxel						
*Dans la population combinée de l'analyse de l'innocuité, la durée médiane du suivi était de 8,1 ans pour le groupe sous AC→T + H et de 8,5 ans pour le groupe sous AC→T						

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

Une analyse clinique indépendante a été effectuée chez 62 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique dans le groupe recevant HERCEPTIN plus une chimiothérapie afin d'évaluer l'état du traitement et de la résolution de l'ICC. La majorité des patients recevaient les médicaments par voie orale couramment utilisés pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive. Une

résolution complète ou partielle de la baisse de la FEVG a été confirmée chez 56 patients (90,3 %), soit une résolution complète chez 17 patients (27,4 %) et une résolution partielle chez 39 patients (62,9 %), comparativement à 6 patients (9,7 %) où la FEVG n'est pas revenue à la normale. Les résultats de cette analyse ont également montré des signes de réversibilité de la dysfonction ventriculaire gauche chez 64,5 % des patients atteints d'ICC symptomatique dans le groupe sous AC→TH, attestée par une ICC asymptomatique lors du dernier suivi.

Les facteurs de risque de manifestation cardiaque comprenaient le traitement par HERCEPTIN, 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 HERCEPTIN plus chimiothérapie, le risque de manifestation cardiaque augmentait avec le nombre de facteurs de risque présents. Dans l'étude B-31, il n'y avait aucun lien entre l'incidence de manifestations cardiaques et la radiation du côté gauche ou le tabagisme.

Étude BCIRG006

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

Le Tableau 10 résume les manifestations cardiaques symptomatiques signalées à n'importe quel moment pendant l'étude.

Tableau 10			
Manifestations cardiaques symptomatiques établies par le Comité d'examen indépendant des données cardiaques (CEIC) et survenues à n'importe quel moment pendant l'étude (population de l'analyse de l'innocuité)			
Suivi à 5 ans			
Type de manifestation	AC→T (n = 1 041)	AC→TH (n = 1 077)	TCH (n = 1 056)
ICC (dysfonction ventriculaire gauche de grade 3/4)	6 (0,6 %)	20 (1,9 %)	4 (0,4 %)
Ischémie cardiaque/infarctus de grade 3/4	0	3 (0,3 %)	2 (0,2 %)
Arythmie de grade 3/4	6 (0,6 %)	3 (0,3 %)	6 (0,6 %)
Décès d'origine cardiaque	0	0	0
Toute manifestation cardiaque symptomatique	10 (1,0 %)	25 (2,3 %)	12 (1,1 %)
AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel; AC→TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel plus HERCEPTIN; ICC = insuffisance cardiaque congestive; TCH = docétaxel, carboplatine et HERCEPTIN			

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

Dans l'étude BCIRG006, 155 patients 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 patients (7,6 %) recevant le schéma AC→T et 63 patients (6,0%) traités par TCH.

Le Tableau 11 présente l'incidence de manifestations symptomatiques et asymptomatiques liées à la FEVG.

Tableau 11			
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 = 1 041)	AC→TH (n = 1 077)	TCH (n = 1 056)
Diminution absolue de $>$ 15 % par rapport au départ et à une valeur inférieure à la LIN	50 (4,8 %)	111 (10,3 %)	42 (4,0 %)
Diminution absolue $>$ 10 % par rapport au départ et à une valeur $<$ 50 %	71 (6,8 %)	137 (12,7 %)	50 (4,7 %)
Diminution symptomatique et/ou asymptomatique de $>$ 15 %, à une valeur inférieure à la LIN	56 (5,4 %)	128 (11,9 %)	57 (5,4 %)
AC-T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel; AC-TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel plus HERCEPTIN; LIN = limite inférieure de la normale; TCH = docétaxel, carboplatine et HERCEPTIN			

Cancer du sein métastatique (CSM)

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

Plus particulièrement, on a observé une dysfonction cardiaque modérée ou grave chez les patients atteints d'un CSM traités par HERCEPTIN en association avec une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) et le cyclophosphamide (voir 8 Effets indésirables). Les patients participant aux essais qui ont présenté une insuffisance cardiaque congestive ont été répartis en catégories selon le système de classification de la NYHA (*New York Heart Association* [classes I à IV¹, le stade IV étant le degré le plus grave]) (voir le Tableau 12).

¹ Classification de la New York Heart Association

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

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

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

^b Étude avec randomisation de phase III comparant l'association chimiothérapie plus HERCEPTIN à la chimiothérapie seule; protocole de chimiothérapie = anthracycline/cyclophosphamide ou paclitaxel

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

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

Conduite et utilisation de machines

HERCEPTIN 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 HERCEPTIN. 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.

Système sanguin et lymphatique

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

Classe II :	Légère limitation des activités physiques. Pas de gêne au repos. Fatigue, palpitations, dyspnée ou douleur angineuse lors des activités courantes.
Classe III :	Limitation franche des activités physiques. Pas de gêne au repos. Fatigue, palpitations, dyspnée ou douleur angineuse lors des activités d'une intensité moindre que les activités courantes.
Classe IV :	Incapacité d'effectuer toute activité physique sans gêne. Symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'angine même au repos. Gêne accrue par la moindre activité physique.

Dans l'essai HERA portant sur le traitement adjuvant, 0,4 % des patients traités par HERCEPTIN ont présenté un changement de 3 ou 4 grades par rapport au grade initial, comparativement à 0,6 % dans le groupe sous observation, d'après les critères CTC-NCI.

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

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

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

Système immunitaire

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

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

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

Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie : de graves réactions d'hypersensibilité ont été signalées dans de rares cas chez des patients traités par HERCEPTIN. Les signes et symptômes comprennent l'anaphylaxie, l'urticaire, le bronchospasme, l'œdème de Quincke ou l'hypotension. Dans certains cas, les réactions ont été mortelles. Les symptômes survenaient habituellement durant la perfusion, mais certains rapports font mention d'une survenue après la fin d'une perfusion. Les réactions le plus souvent signalées étaient liées à la perfusion initiale. Dans l'essai HERA, un patient sous observation et dix patients sous HERCEPTIN ont présenté une hypersensibilité. Huit des dix manifestations ont été considérées comme liées au traitement par HERCEPTIN. L'incidence de réactions allergiques dans l'analyse conjointe (chimiothérapie seule vs HERCEPTIN + chimiothérapie : 3,6 % vs 3,1 % dans l'étude B-31 et 1,1 % vs 0,3 % dans l'étude N9831) était comparable entre les deux groupes de traitement dans les deux études. Dans l'étude BCIRG006, l'incidence de réactions allergiques

conformément aux critères NCI-CTC v 2.0 était de 9,4 %, de 12,3 % et de 14,9 % dans les groupes AC→T, AC→TH et TCH, respectivement.

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

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

De graves réactions à la perfusion de HERCEPTIN ont été signalées : dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène et détresse respiratoire, tachyarythmie supraventriculaire et urticaire (voir 8 Effets indésirables). Il y a lieu de surveiller le patient pour déceler l'apparition de réactions à la perfusion. L'interruption de la perfusion peut aider à maîtriser ces symptômes, et la perfusion peut être reprise une fois les symptômes disparus. On peut traiter ces symptômes avec un analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou le paracétamol, ou un antihistaminique comme la diphenhydramine. Des réactions graves ont été traitées avec succès par un traitement de soutien, soit l'administration d'oxygène, d'agonistes bêta-adrénergiques et de corticostéroïdes (voir 8 Effets indésirables). La prise en charge appropriée des patients ayant une hypertension non maîtrisée ou des antécédents d'hypertension doit être envisagée avant la perfusion de HERCEPTIN.

D'habitude, ces réactions graves étaient liées à la première perfusion de HERCEPTIN, survenant généralement pendant la perfusion ou immédiatement après. Chez certains patients, les symptômes se sont aggravés et ont dégénéré en d'autres complications pulmonaires. On a signalé des cas d'amélioration initiale suivie d'une détérioration clinique ainsi que des réactions à retardement avec détérioration clinique rapide. Les décès sont survenus de quelques heures à une semaine après la perfusion. Très rarement, des patients ont éprouvé des symptômes de réaction à la perfusion ou des symptômes pulmonaires plus de six heures après le début de la perfusion de HERCEPTIN. Avertir les patients de la possibilité d'un tel délai en leur signalant de communiquer avec leur médecin en conséquence. Dans de rares cas, ces réactions étaient associées à une évolution clinique aboutissant au décès. Les patients présentant de la dyspnée au repos à cause des complications d'un cancer avancé et d'affections concomitantes courent peut-être un risque accru de réaction mortelle à la perfusion. Chacun de ces cas ne doit donc pas être traité par HERCEPTIN.

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

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

Immunogénicité

Aucun échantillon destiné à l'évaluation des anticorps humains anti-humain (HAHA) dirigés contre le trastuzumab n'a été prélevé dans les études sur le traitement adjuvant du cancer du sein. On a décelé des anticorps humains anti-humain dirigés contre le trastuzumab chez un des 903 patients qui ont été évalués dans les essais sur le CSM. Le patient n'a pas eu de réactions allergiques.

Santé reproductive

Il faut conseiller aux femmes qui peuvent concevoir d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par HERCEPTIN et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement (voir 10 Pharmacologie clinique, 10.3 Pharmacocinétique).

- **Fertilité**

On ignore si HERCEPTIN 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 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

Appareil respiratoire

Voir la sous-section Manifestations pulmonaires sous 7 Mises en garde et précautions.

Thrombose/embolie

On a observé une thrombose ou une embolie, mortelle dans de rares cas, chez des patients ayant reçu le schéma HERCEPTIN plus chimiothérapie dans les études sur le traitement adjuvant et le traitement du cancer métastatique (voir 8 Effets indésirables).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Des études de reproduction ont été effectuées chez le singe cynomolgus à des doses atteignant 25 fois la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de HERCEPTIN recommandée chez l'humain. Ces doses n'ont aucunement altéré la fécondité ni porté atteinte au fœtus (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement). Cependant, quand on évalue le risque de toxicité sur la reproduction chez l'humain, il est important de considérer la signification de la forme murine du récepteur HER2 dans le développement embryonnaire normal et la mort des embryons chez les souris mutantes dépourvues de ce récepteur. On a observé le passage de HERCEPTIN dans le placenta au début de la gestation (jours 20-50) et à la fin de la gestation (jours 120-150).

HERCEPTIN peut avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Durant la période post-commercialisation, des cas d'altération de la croissance rénale et/ou de la fonction rénale du fœtus, de retard de croissance intra-utérine et d'anomalies squelettiques liés à l'oligoamnios, dont certains ont été associés à une hypoplasie pulmonaire mortelle du fœtus, ont été signalés au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse chez des femmes traitées par HERCEPTIN. De même, la relation de cause à effet n'a pu être exclue ni confirmée dans deux cas de

défauts du septum interventriculaire signalés chez des nourrissons exposés à HERCEPTIN *in utero*. Dans un des deux cas, le défaut s'est spontanément résorbé neuf mois après la naissance. On ne dispose d'aucune autre information de suivi concernant la résolution du défaut dans le deuxième cas. On sait que HER2 est exprimé dans de nombreux tissus embryonnaires. Il y a lieu d'aviser les femmes qui conçoivent du risque d'effets nocifs pour le fœtus. Si une femme enceinte est traitée par HERCEPTIN, une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire est souhaitable.

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

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de HERCEPTIN n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : HERCEPTIN a été administré dans le cadre d'études cliniques à 386 patients âgés de 65 ans ou plus (253 dans les études sur le traitement adjuvant et 133 dans les études sur le traitement du CSM). Le risque de dysfonction cardiaque était plus élevé chez les patients âgés, comparativement aux patients plus jeunes, qu'il s'agisse du traitement adjuvant ou du traitement du cancer métastatique, et chez ceux recevant le traitement adjuvant dans les études NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG006. Un âge ≥ 60 ans était associé à un risque accru de délai plus court avant la première manifestation cardiaque symptomatique dans l'étude BCIRG-006 (d'après 35 manifestations cardiaques chez 2 066 patients) (voir la définition des manifestations cardiaques dans la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce). Les limites dans la collecte des données et les différences dans les méthodologies des quatre études sur HERCEPTIN dans le traitement adjuvant du cancer du sein empêchent de déterminer si le profil de toxicité de HERCEPTIN chez les patients plus âgés est différent de celui que l'on observe chez les patients plus jeunes. L'expérience clinique signalée n'est pas adéquate pour déterminer si les améliorations de l'efficacité (mesurées par le TRG, le DPM, la SG et la SSM) du traitement par HERCEPTIN chez les patients plus âgés

différent de celles que l'on observe chez les patients de moins de 65 ans, et ce, tant pour le traitement de la maladie métastatique que pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce.

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

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

Des données laissent entendre que l'âge n'a pas d'influence sur le devenir de HERCEPTIN (voir 10 Pharmacologie clinique, 10.3 Pharmacocinétique). Dans les études cliniques, les doses de HERCEPTIN n'ont pas été réduites chez les personnes âgées (< 65 ans).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Cancer du sein au stade précoce

Essai HERA

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

Voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce – Tableau 4, Tableau 5, Tableau 6 et Tableau 7 – pour la description du nombre absolu et du taux des critères d'évaluation cardiaque dans l'essai HERA, ainsi que du délai médian avant le retour à la FEVG initiale et la stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA.

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

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

Veillez consulter le Tableau 6 et le Tableau 7 de la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité et Cancer du sein au stade précoce pour plus de renseignements sur le délai médian avant le retour à la FEVG initiale et la stabilisation de la FEVG après un suivi médian de 8 ans dans l'essai HERA.

Analyse conjointe – Étude B-31 du NSABP et étude N9831 du NCCTG

(Traitement adjuvant concomitant : utilisation de HERCEPTIN en association avec le paclitaxel)

L'insuffisance ou la dysfonction cardiaque, les manifestations pulmonaires et l'exacerbation d'une neutropénie attribuable à la chimiothérapie ont été les réactions indésirables les plus graves signalées dans les deux études contrôlées et randomisées sur le traitement adjuvant du cancer du sein (étude B-31 du NSABP et étude N9831 du NCCTG, voir 14 Études cliniques). Voir 7 Mises en garde et précautions pour une description détaillée de ces réactions, et le Tableau 8 pour une description de l'incidence et du type de manifestations cardiaques indiqués dans l'analyse conjointe.

Le profil de toxicité de HERCEPTIN semble être similaire dans les quatre essais sur le traitement adjuvant

(étude HERA, étude B-31 du NSABP, étude N9831 du NCCTG et étude BCIRG-006). La dysfonction cardiaque est la principale préoccupation associée au traitement par HERCEPTIN (voir 7 Mises en garde et précautions).

Cancer du sein métastatique (CSM)

Les essais cliniques réalisés avant la commercialisation ont réuni 958 patients traités par HERCEPTIN (trastuzumab), seul ou en association avec une chimiothérapie. Les données reproduites au Tableau 19 sont issues de l'expérience avec le schéma posologique recommandé de HERCEPTIN dans l'essai clinique randomisé contrôlé regroupant 234 patients qui ont reçu HERCEPTIN plus une chimiothérapie et l'étude ouverte où HERCEPTIN a été administré seul à 213 patients ayant un CSM surexprimant HER2.

Cancer gastrique métastatique (CGM)

L'étude ToGA (BO18255) était une étude de phase III, randomisée, ouverte et multicentrique comparant le trastuzumab en association avec une fluoropyrimidine et le cisplatine à 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Cancer du sein au stade précoce

Essai HERA

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

L'essai HERA est un essai ouvert et randomisé mené auprès de patients atteints d'un cancer du sein surexprimant HER2 au stade précoce. Le Tableau 13 montre les manifestations indésirables signalées après un suivi médian de 8 ans chez ≥ 1 % des patients, par traitement à l'étude.

Tableau 13 Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patients de l'essai HERA, par traitement à l'étude Analyse finale après un suivi médian de 8 ans Selon la classification MedDRA v 15.0		
Manifestation indésirable	Observation seulement	HERCEPTIN pendant 1 an
	N = 1744 N ^{bre} (%)	N = 1682 N ^{bre} (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	4 (< 1)	15 (< 1)
Affections cardiaques		
Insuffisance cardiaque congestive	19 (1)	93 (6)*
Palpitations	20 (1)	73 (4)
Tachycardie	5 (< 1)	25 (1)

Tableau 13
Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patients de l'essai HERA, par traitement à l'étude
Analyse finale après un suivi médian de 8 ans
Selon la classification MedDRA v 15.0

Manifestation indésirable	Observation seulement	HERCEPTIN pendant 1 an
	N = 1744	N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige	14 (< 1)	33 (2)
Acouphène	6 (< 1)	7 (< 1)
Affections oculaires		
Conjonctivite	7 (< 1)	21 (1)
Vision floue	6 (< 1)	16 (< 1)
Larmolement accru	1 (< 1)	12 (< 1)
Affections gastro-intestinales		
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)
Troubles généraux et affections au site d'administration		
Fatigue	83 (5)	198 (12)
Œdème périphérique	64 (4)	114 (7)
Pyrexie	12 (< 1)	119 (7)
Asthénie	42 (2)	102 (6)
Frissons	1 (< 1)	101 (6)
Douleur thoracique	36 (2)	65 (4)
Maladie grippale	7 (< 1)	51 (3)
Douleur	24 (1)	23 (1)
Douleur à la colonne vertébrale	21 (1)	21 (1)
Gêne thoracique	6 (< 1)	27 (2)
Douleur axillaire	17 (< 1)	18 (1)
Œdème	10 (< 1)	23 (1)
Inflammation des muqueuses	1 (< 1)	18 (1)
Malaise	1 (< 1)	18 (1)
Affections du système immunitaire		
Allergies saisonnières	6 (< 1)	14 (< 1)
Infections et infestations[#]		

Tableau 13
Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patients de l'essai HERA, par traitement à l'étude
Analyse finale après un suivi médian de 8 ans
Selon la classification MedDRA v 15.0

Manifestation indésirable	Observation seulement	HERCEPTIN pendant 1 an
	N = 1744	N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Rhino-pharyngite	65 (4)	192 (11)
Grippe	17 (< 1)	95 (6)
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (2)	53 (3)
Infections des voies urinaires	19 (1)	54 (3)
Rhinite	11 (< 1)	44 (3)
Bronchite	25 (1)	36 (2)
Cystite	15 (< 1)	28 (2)
Sinusite	7 (< 1)	36 (2)
Pharyngite	12 (< 1)	33 (2)
Zona	14 (< 1)	31 (2)
Infection des voies respiratoires inférieures	14 (< 1)	17 (1)
Gastro-entérite	10 (< 1)	9 (< 1)
Herpès buccal	5 (< 1)	15 (< 1)
Cellulite	6 (< 1)	14 (< 1)
Infection vaginale	10 (< 1)	13 (< 1)
Otite	6 (< 1)	9 (< 1)
Infection localisée	-	18 (1)
Blessures, intoxication et complications liées à des interventions		
Confusion	12 (< 1)	13 (< 1)
Investigations		
Baisse de la fraction d'éjection	11 (< 1)	64 (4)
Gain pondéral	23 (1)	42 (2)
Perte pondérale	10 (< 1)	10 (< 1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	17 (<1)	25 (1)
Hypercholestérolémie	15 (<1)	16 (<1)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	148 (8)	223 (13)
Douleur au dos	105 (6)	145 (9)
Douleur aux extrémités	73 (4)	94 (6)
Douleur musculosquelettique	66 (4)	75 (4)
Myalgie	28 (2)	86 (5)
Spasmes musculaires	13 (< 1)	68 (4)

Tableau 13 Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patients de l'essai HERA, par traitement à l'étude Analyse finale après un suivi médian de 8 ans Selon la classification MedDRA v 15.0		
Manifestation indésirable	Observation seulement	HERCEPTIN pendant 1 an
	N = 1744	N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Douleur osseuse	31 (2)	54 (3)
Douleur thoracique d'origine musculosquelettique	37 (2)	43 (3)
Ostéoporose	29 (2)	30 (2)
Douleur cervicale	18 (1)	29 (2)
Arthrose	18 (1)	28 (2)
Ostéopénie	12 (< 1)	19 (1)
Raideur musculosquelettique	8 (< 1)	14 (< 1)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)		
Cancer du sein controlatéral	10 (< 1)	23 (1)
Léiomyome utérin	7 (< 1)	9 (< 1)
Affections du système nerveux		
Céphalées	73 (4)	199 (12)
Étourdissements	39 (2)	80 (5)
Paresthésie	21 (1)	42 (2)
Hypoesthésie	15 (< 1)	25 (1)
Léthargie	8 (< 1)	20 (1)
Migraine	3 (< 1)	15 (< 1)
Neuropathie sensorielle périphérique	6 (< 1)	14 (< 1)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales		
Grossesse	11 (< 1)	22 (1)
Affections psychiatriques		
Dépression	59 (3)	87 (5)
Insomnie	49 (3)	94 (6)
Anxiété	32 (2)	56 (3)
Trouble du sommeil	5 (< 1)	13 (< 1)
Affections du rein et des voies urinaires		
Dysurie	3 (< 1)	20 (1)
Affections des organes de reproduction et du sein		
Douleur au sein	26 (1)	36 (2)
Saignements vaginaux	20 (1)	23 (1)
Sécheresse vulvovaginale	16 (< 1)	23 (1)

Tableau 13 Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patients de l'essai HERA, par traitement à l'étude Analyse finale après un suivi médian de 8 ans Selon la classification MedDRA v 15.0		
Manifestation indésirable	Observation seulement	HERCEPTIN pendant 1 an
	N = 1744	N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Masse au sein	22 (1)	17 (1)
Pertes vaginales	9 (< 1)	15 (< 1)
Hyperplasie endométrique	13 (< 1)	17 (1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
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)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	25 (1)	98 (6)
Onychorrhexie	2 (< 1)	53 (3)
Atteinte unguéale	2 (< 1)	52 (3)
Prurit	14 (< 1)	58 (3)
Sécheresse de la peau	4 (< 1)	22 (1)
Érythème	8 (< 1)	39 (2)
Alopécie	6 (< 1)	18 (1)
Douleur cicatricielle	18 (1)	21 (1)
Eczéma	9 (< 1)	19 (1)
Hyperhidrose	10 (< 1)	17 (1)
Urticaire	4 (< 1)	13 (< 1)
Acné	3 (< 1)	17 (1)
Affections vasculaires		
Bouffées de chaleur	129 (7)	163 (10)
Hypertension	61 (3)	104 (6)
Œdème lymphatique	69 (4)	80 (5)
Bouffées vasomotrices	10 (< 1)	14 (< 1)
Hypotension	4 (< 1)	14 (< 1)

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

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

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

Analyse conjointe – Étude B-31 du NSABP et étude N9831 du NCCTG

(Traitement adjuvant concomitant : utilisation de HERCEPTIN en association avec le paclitaxel)

Les manifestations indésirables selon la classification NCI-CTC v 2,0 survenues à une fréquence $\geq 1\%$ dans les études NSABP-B31 et NCCTG N9831 sont résumées au Tableau 14 et au Tableau 15, respectivement.

Tableau 14						
Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues avec une incidence $\geq 1\%$ dans l'étude B-31 (analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous AC→T+H) Selon la classification NCI-CTC v2.0						
Manifestation indésirable^a	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5
Allergie/immunologie						
Réaction allergique*	33 (3,7 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	35 (3,4 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Rhinite allergique	11 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	29 (2,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Sang/moelle épinière						
Hémoglobine*	156 (17,6 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	209 (20,3 %)	33 (3,2 %)	(0,0 %)
Leucocytes (nombre total de globules blancs)	152 (17,2 %)	95 (10,7 %)	(0,0 %)	201 (19,5 %)	103 (10,0 %)	(0,0 %)
Lymphopénie	43 (4,9 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	54 (5,2 %)	31 (3,0 %)	(0,0 %)
Neutrophiles/granulocytes	112 (12,7 %)	88 (9,9 %)	(0,0 %)	134 (13,0 %)	107 (10,4 %)	(0,0 %)
Plaquettes	22 (2,5 %)	11 (1,2 %)	(0,0 %)	23 (2,2 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Cardiovasculaire (général)						
Fonction ventriculaire gauche – cardiaque*	47 (5,3 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	151 (14,7 %)	35 (3,4 %)	(0,0 %)
Œdème	26 (2,9 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	50 (4,9 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypertension	6 (0,7 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	17 (1,7 %)	(0,0 %)
Thrombose/embolie*	24 (2,7 %)	23 (2,6 %)	(0,0 %)	39 (3,8 %)	35 (3,4 %)	(0,0 %)
Symptômes constitutionnels						
Fatigue*	323 (36,5 %)	54 (6,1 %)	(0,0 %)	426 (41,4 %)	58 (5,6 %)	(0,0 %)
Fièvre (en l'absence de neutropénie)*	21 (2,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	38 (3,7 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
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 %)
Dermatologie/peau						
Alopécie	285 (32,2 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	354 (34,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Altérations unguéales	10 (1,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	30 (2,9 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Prurit	18 (2,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Dermatite due aux radiations	20 (2,3 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	31 (3,0 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Éruption cutanée/desquamation*	88 (9,9 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	130 (12,6 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)

Tableau 14
Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues avec 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 NCI-CTC v2.0

Peau – autre	14 (1,6 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Plaie – infectieux	7 (0,8 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	8 (0,8 %)	(0,0 %)
Endocrine						
Bouffées de chaleur/bouffées vasomotrices	157 (17,7 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	197 (19,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal						
Anorexie*	71 (8,0 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	64 (6,2 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Constipation*	81 (9,2 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	123 (11,9 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Déshydratation	22 (2,5 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	28 (2,7 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Diarrhée sans colostomie antérieure*	83 (9,4 %)	23 (2,6 %)	(0,0 %)	112 (10,9 %)	26 (2,5 %)	(0,0 %)
Dyspepsie	46 (5,2 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	51 (5,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal – autre	14 (1,6 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Nausées*	309 (34,9 %)	70 (7,9 %)	(0,0 %)	356 (34,6 %)	69 (6,7 %)	(0,0 %)
Stomatite/pharyngite*	151 (17,1 %)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	179 (17,4 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Altération du goût (dysgueusie)	13 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Vomissements*	232 (26,2 %)	66 (7,5 %)	(0,0 %)	247 (24,0 %)	64 (6,2 %)	(0,0 %)
Hémorragie						
Saignement vaginal	4 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	18 (1,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hépatique						
AST*	18 (2,0 %)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	27 (2,6 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
ALT*	26 (2,9 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	33 (3,2 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Infection/neutropénie fébrile						
Neutropénie fébrile*	42 (4,7 %)	42 (4,7 %)	(0,0 %)	39 (3,8 %)	39 (3,8 %)	(0,0 %)
Infection*	246 (27,8 %)	124 (14,0 %)	3 (0,3 %)	341 (33,1 %)	140 (13,6 %)	(0,0 %)
Lymphatique						
Lymphatique	9 (1,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Métabolique/laboratoire						
Hyperglycémie	118 (13,3 %)	46 (5,2 %)	(0,0 %)	139 (13,5 %)	49 (4,8 %)	(0,0 %)
Hypoglycémie	6 (0,7 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Musculosquelettique						
Articulations, muscles, os – autre	11 (1,2 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Neurologie						
Ataxie (incoordination)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Étourdissements/sensation de tête légère	30 (3,4 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	36 (3,5 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Insomnie	35 (4,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	60 (5,8 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Modification de l'humeur – anxiété, agitation	44 (5,0 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	46 (4,5 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Modification de l'humeur - dépression	56 (6,3 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	71 (6,9 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)

Tableau 14
Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues avec 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 NCI-CTC v2.0

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 %)
Syncopé (évanouissement)	8 (0,9 %)	8 (0,9 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Oculaire/visuel						
Yeux secs	13 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Larmoiement (yeux larmoyants)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Vision – vision trouble	11 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Douleur						
Douleur abdominale ou crampes	25 (2,8 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Arthralgie (douleur articulaire)*	273 (30,8 %)	57 (6,4 %)	(0,0 %)	329 (31,9 %)	68 (6,6 %)	(0,0 %)
Douleur osseuse	46 (5,2 %)	14 (1,6 %)	(0,0 %)	60 (5,8 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Douleur à la poitrine	14 (1,6 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	36 (3,5 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Maux de tête*	80 (9,0 %)	20 (2,3 %)	(0,0 %)	127 (12,3 %)	30 (2,9 %)	(0,0 %)
Myalgie (douleur musculaire)*	293 (33,1 %)	83 (9,4 %)	(0,0 %)	362 (35,1 %)	65 (6,3 %)	(0,0 %)
Douleur neuropathique	11 (1,2 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Douleur – autre	50 (5,6 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	78 (7,6 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Pulmonaire						
Toux	9 (1,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	32 (3,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Dyspnée (essoufflement)	63 (7,1 %)	21 (2,4 %)	(0,0 %)	144 (14,0 %)	24 (2,3 %)	(0,0 %)
Pulmonaire - autre	7 (0,8 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Rénal/génito-urinaire						
Dysurie (miction douloureuse)	9 (1,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Fréquence urinaire/miction impérieuse	7 (0,8 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Vaginite (non due à une infection)	10 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	4 (0,4 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Fonction sexuelle/reproductive						
Menstruations irrégulières (changement par rapport au point de 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 %)

*Terminologie des Critères de toxicité courants de l'Institut national du cancer du Canada

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = HERCEPTIN; AST = aspartate aminotransférase; ALT = alanine transaminase; T = paclitaxel

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

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

^aLe terme manifestation indésirable est détaillé sur la fiche d'observation des manifestations indésirables.

Tableau 15
Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues avec 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 v 2.0

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

*Terminologie des critères de toxicité courants de l'Institut national du cancer du Canada

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

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

^aLe terme manifestation indésirable est détaillé sur la fiche d'observation des manifestations indésirables.

BCIRG-006

(traitement adjuvant concomitant : utilisation de HERCEPTIN en concomitance avec le docétaxel)

Les manifestations indésirables selon la classification de NCI-CTC v 2.0 qui se sont produites à une fréquence $\geq 1\%$ dans l'étude BCIRG-006 sont résumées au Tableau 16. Pour les manifestations indésirables qui n'ont pas pu être classées selon la classification NCI-CTC, on a utilisé le dictionnaire de codification COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) (voir le Tableau 17).

	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Allergie/immunologie						
Réaction allergique/hypersensibilité (y compris fièvre médicamenteuse)	98 (9,4 %)	12 (1,2 %)	133 (12,3 %)	19 (1,8 %)	157 (14,9 %)	28 (2,7 %)
Rhinite allergique (y compris éternuements, congestion nasale, égouttement post-nasal)	83 (8,0 %)	(0,0 %)	138 (12,8 %)	(0,0 %)	97 (9,2 %)	(0,0 %)
Audition/ouïe						
Douleur dans l'oreille (otalgie)	32 (3,1 %)	(0,0 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Oreille interne/audition	26 (2,5 %)	1 (0,1 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)
Sang/moelle osseuse						
Neutrophiles/granulocytes (NAN/NAG)	23 (2,2 %)	21 (2,0 %)	34 (3,2 %)	24 (2,2 %)	20 (1,9 %)	19 (1,8 %)
Cardio-vasculaire (général)						
Fonction ventriculaire gauche cardiaque	30 (2,9 %)	6 (0,6 %)	81 (7,5 %)	22 (2,0 %)	27 (2,6 %)	1 (0,1 %)
Œdème	30 (2,9 %)	(0,0 %)	37 (3,4 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	1 (0,1 %)
Hypertension	37 (3,6 %)	12 (1,2 %)	52 (4,8 %)	23 (2,1 %)	61 (5,8 %)	33 (3,1 %)
Hypotension	20 (1,9 %)	1 (0,1 %)	31 (2,9 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)
Épanchement	14	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)	17	1

Tableau 16						
Manifestations indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006						
(suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0						
	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
péricardique/péricardite	(1,3 %)				(1,6 %)	(0,1 %)
Phlébite (superficielle)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	22 (2,0 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Thrombose/embolie	17 (1,6 %)	16 (1,5 %)	21 (1,9 %)	19 (1,8 %)	30 (2,8 %)	28 (2,7 %)
Cardio-vasculaire (arythmie)						
Palpitations	73 (7,0 %)	(0,0 %)	88 (8,2 %)	(0,0 %)	96 (9,1 %)	(0,0 %)
Tachycardie sinusale	46 (4,4 %)	4 (0,4 %)	44 (4,1 %)	1 (0,1 %)	55 (5,2 %)	(0,0 %)
Arythmies supraventriculaires (tachycardie supraventriculaire/fibrillation auriculaire/flutter)	11 (1,1 %)	5 (0,5 %)	8 (0,7 %)	4 (0,4 %)	10 (0,9 %)	5 (0,5 %)
Symptômes constitutionnels						
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)	858 (82,4 %)	70 (6,7 %)	905 (84,0 %)	80 (7,4 %)	879 (83,2 %)	76 (7,2 %)
Fièvre (en l'absence de neutropénie, la neutropénie étant définie comme NAG < 1,0 x 10 ⁹ /l)	144 (13,8 %)	2 (0,2 %)	170 (15,8 %)	5 (0,5 %)	115 (10,9 %)	6 (0,6 %)
Rigidité/frissons	53 (5,1 %)	(0,0 %)	86 (8,0 %)	(0,0 %)	75 (7,1 %)	(0,0 %)
Transpiration (diaphorèse)	68 (6,5 %)	(0,0 %)	66 (6,1 %)	(0,0 %)	72 (6,8 %)	(0,0 %)
Gain de poids	205 (19,7 %)	10 (1,0 %)	253 (23,5 %)	6 (0,6 %)	255 (24,1 %)	9 (0,9 %)
Perte de poids	82 (7,9 %)	2 (0,2 %)	100 (9,3 %)	2 (0,2 %)	69 (6,5 %)	3 (0,3 %)
Dermatologie/peau						
Alopécie	1025 (98,5 %)	(0,0 %)	1060 (98,4 %)	(0,0 %)	1016 (96,2 %)	2 (0,2 %)
Ecchymose (en l'absence de thrombopénie de grade 3 ou 4)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)
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 %)

Tableau 16						
Manifestations indésirables survenues avec une incidence $\geq 1\%$ dans l'étude BCIRG-006						
(suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0						
	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Altérations unguéales	512 (49,2 %)	(0,0 %)	472 (43,8 %)	(0,0 %)	302 (28,6 %)	(0,0 %)
Changements dans la pigmentation (p. ex. vitiligo)	65 (6,2 %)	(0,0 %)	67 (6,2 %)	(0,0 %)	48 (4,5 %)	(0,0 %)
Prurit	29 (2,8 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)	51 (4,8 %)	1 (0,1 %)
Dermatite attribuable aux radiations	187 (18,0 %)	5 (0,5 %)	192 (17,8 %)	9 (0,8 %)	242 (22,9 %)	8 (0,8 %)
Éruption cutanée/desquamation	295 (28,3 %)	18 (1,7 %)	369 (34,3 %)	14 (1,3 %)	348 (33,0 %)	9 (0,9 %)
Plaie – infectieux	22 (2,1 %)	4 (0,4 %)	33 (3,1 %)	6 (0,6 %)	38 (3,6 %)	9 (0,9 %)
Plaie – non infectieux	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal						
Anorexie	222 (21,3 %)	6 (0,6 %)	224 (20,8 %)	5 (0,5 %)	238 (22,5 %)	6 (0,6 %)
Constipation	396 (38,0 %)	8 (0,8 %)	389 (36,1 %)	15 (1,4 %)	351 (33,2 %)	6 (0,6 %)
Déshydratation	30 (2,9 %)	5 (0,5 %)	39 (3,6 %)	4 (0,4 %)	42 (4,0 %)	5 (0,5 %)
Diarrhée sans colostomie antérieure	447 (42,9 %)	32 (3,1 %)	548 (50,9 %)	60 (5,6 %)	660 (62,5 %)	57 (5,4 %)
Dyspepsie/brûlure d'estomac	205 (19,7 %)	5 (0,5 %)	262 (24,3 %)	3 (0,3 %)	254 (24,1 %)	5 (0,5 %)
Dysphagie, œsophagite, odynophagie (douleur à la déglutition)	45 (4,3 %)	2 (0,2 %)	45 (4,2 %)	(0,0 %)	37 (3,5 %)	1 (0,1 %)
Flatulence	19 (1,8 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	(0,0 %)
Gastrite	17 (1,6 %)	(0,0 %)	35 (3,2 %)	1 (0,1 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)
Bouche sèche	85 (8,2 %)	(0,0 %)	54 (5,0 %)	(0,0 %)	37 (3,5 %)	(0,0 %)
Mucosite	22 (2,1 %)	1 (0,1 %)	26 (2,4 %)	2 (0,2 %)	21 (2,0 %)	1 (0,1 %)
Nausées	911 (87,5 %)	62 (6,0 %)	946 (87,8 %)	61 (5,7 %)	864 (81,8 %)	51 (4,8 %)
Rectite	29 (2,8 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	(0,0 %)	39 (3,7 %)	(0,0 %)
Modifications des glandes salivaires	11 (1,1 %)	(0,0 %)	9 (0,8 %)	(0,0 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Odorat	14 (1,3 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	8 (0,8 %)	(0,0 %)

Tableau 16						
Manifestations indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006						
(suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0						
	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Stomatite/pharyngite (mucosite buccale/pharyngée)	681 (65,4 %)	37 (3,6 %)	717 (66,6 %)	31 (2,9 %)	562 (53,2 %)	15 (1,4 %)
Troubles du goût (dysgueusie)	298 (28,6 %)	(0,0 %)	304 (28,2 %)	(0,0 %)	320 (30,3 %)	(0,0 %)
Vomissements	577 (55,4 %)	65 (6,2 %)	616 (57,2 %)	72 (6,7 %)	434 (41,1 %)	37 (3,5 %)
Hémorragie						
Épistaxis	63 (6,1 %)	(0,0 %)	140 (13,0 %)	(0,0 %)	170 (16,1 %)	4 (0,4 %)
Saignement rectal/hématochézie	23 (2,2 %)	(0,0 %)	36 (3,3 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	1 (0,1 %)
Saignements vaginaux	34 (3,3 %)	2 (0,2 %)	24 (2,2 %)	2 (0,2 %)	24 (2,3 %)	1 (0,1 %)
Endocrine						
Bouffées de chaleur/vasomotrices	356 (34,2 %)	1 (0,1 %)	379 (35,2 %)	2 (0,2 %)	349 (33,0 %)	(0,0 %)
Infection/neutropénie fébrile						
Infection liée au cathéter	18 (1,7 %)	7 (0,7 %)	30 (2,8 %)	14 (1,3 %)	26 (2,5 %)	8 (0,8 %)
Neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue sans infection documentée sur le plan clinique ou microbiologique) (NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l, fièvre 38,5 °C)	97 (9,3 %)	96 (9,2 %)	117 (10,9 %)	117 (10,9 %)	100 (9,5 %)	100 (9,5 %)
Infection (cliniquement ou microbiologiquement documentée) avec neutropénie de grade 3 ou 4	119 (11,4 %)	116 (11,1 %)	131 (12,2 %)	129 (12,0 %)	118 (11,2 %)	118 (11,2 %)
Infection sans NAN	122 (11,7 %)	120 (11,5 %)	120 (11,1 %)	117 (10,9 %)	87 (8,2 %)	86 (8,1 %)
Infection sans neutropénie	241 (23,2 %)	33 (3,2 %)	326 (30,3 %)	50 (4,6 %)	248 (23,5 %)	37 (3,5 %)
Lymphatique						
Lymphatique	68 (6,5 %)	(0,0 %)	71 (6,6 %)	3 (0,3 %)	81 (7,7 %)	2 (0,2 %)
Métabolique/laboratoire						
Hyperglycémie	80 (7,7 %)	18 (1,7 %)	81 (7,5 %)	12 (1,1 %)	79 (7,5 %)	20 (1,9 %)
Hypokaliémie	17	2	22	4	24	6

Tableau 16						
Manifestations indésirables survenues avec une incidence $\geq 1\%$ dans l'étude BCIRG-006						
(suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0						
	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
	(1,6 %)	(0,2 %)	(2,0 %)	(0,4 %)	(2,3 %)	(0,6 %)
Hypomagnésémie	5 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)
Musculosquelettique						
Faiblesse musculaire (non attribuable à la neuropathie)	36 (3,5 %)	2 (0,2 %)	36 (3,3 %)	3 (0,3 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)
Neurologie						
Trouble cognitif/problèmes d'apprentissage	10 (1,0 %)	(0,0 %)	8 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Confusion	10 (1,0 %)	(0,0 %)	9 (0,8 %)	2 (0,2 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Étourdissements/ sensation de tête légère	113 (10,9 %)	6 (0,6 %)	151 (14,0 %)	7 (0,6 %)	129 (12,2 %)	4 (0,4 %)
Insomnie	234 (22,5 %)	1 (0,1 %)	278 (25,8 %)	5 (0,5 %)	252 (23,9 %)	3 (0,3 %)
Perte de mémoire	37 (3,6 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)	31 (2,9 %)	1 (0,1 %)
Modification de l'humeur – anxiété, agitation	133 (12,8 %)	8 (0,8 %)	126 (11,7 %)	5 (0,5 %)	101 (9,6 %)	4 (0,4 %)
Modification de l'humeur – dépression	108 (10,4 %)	4 (0,4 %)	135 (12,5 %)	13 (1,2 %)	122 (11,6 %)	6 (0,6 %)
Neuropathie – motrice	55 (5,3 %)	4 (0,4 %)	68 (6,3 %)	8 (0,7 %)	45 (4,3 %)	3 (0,3 %)
Neuropathie – sensorielle	511 (49,1 %)	25 (2,4 %)	542 (50,3 %)	25 (2,3 %)	384 (36,4 %)	8 (0,8 %)
Syncopé (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 %)
Douleur						
Douleur abdominale ou crampes	184 (17,7 %)	7 (0,7 %)	215 (20,0 %)	8 (0,7 %)	237 (22,4 %)	8 (0,8 %)
Arthralgie (douleur articulaire)	436 (41,9 %)	34 (3,3 %)	497 (46,1 %)	35 (3,2 %)	313 (29,6 %)	15 (1,4 %)
Douleur osseuse	188 (18,1 %)	17 (1,6 %)	224 (20,8 %)	10 (0,9 %)	141 (13,4 %)	3 (0,3 %)
Douleur thoracique (non cardiaque et non pleurétique)	59 (5,7 %)	1 (0,1 %)	79 (7,3 %)	7 (0,6 %)	72 (6,8 %)	3 (0,3 %)
Céphalées	307 (29,5 %)	11 (1,1 %)	316 (29,3 %)	16 (1,5 %)	304 (28,8 %)	7 (0,7 %)
Myalgie (douleur musculaire)	551 (52,9 %)	54 (5,2 %)	600 (55,7 %)	57 (5,3 %)	412 (39,0 %)	19 (1,8 %)

Tableau 16						
Manifestations indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006						
(suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0						
	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Douleur neuropathique (p. ex. douleur à la mâchoire, douleur neurologique, douleur du membre fantôme, névralgie post-infection ou neuropathies douloureuses)	18 (1,7 %)	1 (0,1 %)	16 (1,5 %)	2 (0,2 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Pulmonaire						
Toux	189 (18,2 %)	3 (0,3 %)	204 (18,9 %)	3 (0,3 %)	143 (13,5 %)	(0,0 %)
Dyspnée (essoufflement)	229 (22,0 %)	12 (1,2 %)	264 (24,5 %)	30 (2,8 %)	227 (21,5 %)	23 (2,2 %)
Changements de la voix/stridor/larynx (p. ex. enrouement, perte de la voix, laryngite)	10 (1,0 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)	11 (1,0 %)	1 (0,1 %)
Oculaire / visuel						
Conjonctivite	94 (9,0 %)	5 (0,5 %)	112 (10,4 %)	1 (0,1 %)	43 (4,1 %)	(0,0 %)
Sécheresse oculaire	44 (4,2 %)	(0,0 %)	53 (4,9 %)	(0,0 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)
Larmoiement (yeux larmoyants)	213 (20,5 %)	(0,0 %)	258 (24,0 %)	3 (0,3 %)	124 (11,7 %)	(0,0 %)
Vision – vision floue	35 (3,4 %)	(0,0 %)	51 (4,7 %)	2 (0,2 %)	55 (5,2 %)	(0,0 %)
Rénal/génito-urinaire						
Dysurie (douleur à la miction)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	48 (4,5 %)	(0,0 %)	56 (5,3 %)	1 (0,1 %)
Incontinence	3 (0,3 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)	15 (1,4 %)	(0,0 %)
Fréquence urinaire/miction impérieuse	26 (2,5 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)
Vaginite (non attribuable à une infection)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	1 (0,1 %)
Fonction sexuelle/reproductive						
Menstruations irrégulières (variation par rapport au départ)	372 (35,7 %)	283 (27,2 %)	349 (32,4 %)	262 (24,3 %)	383 (36,3 %)	283 (26,8 %)
Libido	6 (0,6 %)	(0,0 %)	9 (0,8 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)

	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Sécheresse vaginale	33 (3,2 %)	(0,0 %)	44 (4,1 %)	(0,0 %)	49 (4,6 %)	(0,0 %)

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

	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme COSTART	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Organisme entier						
Blessure accidentelle	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)	18 (1,7 %)	1 (0,1 %)	20 (1,9 %)	3 (0,3 %)
Dorsalgie	83 (8,0 %)	3 (0,3 %)	133 (12,3 %)	12 (1,1 %)	97 (9,2 %)	5 (0,5 %)
Douleur thoracique	13 (1,2 %)	1 (0,1 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Kyste	13 (1,2 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)	13 (1,2 %)	1 (0,1 %)
Œdème facial	12 (1,2 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)
Fièvre	32 (3,1 %)	7 (0,7 %)	30 (2,8 %)	2 (0,2 %)	22 (2,1 %)	4 (0,4 %)
Syndrome grippal	33 (3,2 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)	29 (2,7 %)	(0,0 %)
Douleur au point d'injection	23 (2,2 %)	(0,0 %)	39 (3,6 %)	(0,0 %)	40 (3,8 %)	1 (0,1 %)
Douleur dans le cou	14 (1,3 %)	1 (0,1 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Douleur	228 (21,9 %)	5 (0,5 %)	257 (23,9 %)	8 (0,7 %)	208 (19,7 %)	3 (0,3 %)
Manifestations indésirables cardiaques (organisme entier)						
Douleur thoracique	7 (0,7 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Manifestations indésirables cardiaques (appareil cardiovasculaire)						
Cardiomégalie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)

Tableau 17
Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues avec une incidence ≥ 1 % dans
l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification COSTART

	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme COSTART	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Trouble cardiovasculaire	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)	25 (2,3 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)
Hémorragie	19 (1,8 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	2 (0,2 %)	9 (0,9 %)	2 (0,2 %)
Tachycardie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	2 (0,2 %)
Appareil digestif						
Anorexie	14 (1,3 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Dyspepsie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Œsophagite	20 (1,9 %)	2 (0,2 %)	8 (0,7 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)
Flatulences	16 (1,5 %)	(0,0 %)	24 (2,2 %)	(0,0 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)
Hémorragie des gencives	1 (0,1 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Trouble rectal	17 (1,6 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	2 (0,2 %)
Système hématologique ou lymphatique						
Lymphœdème	21 (2,0 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	(0,0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Œdème	4 (0,4 %)	(0,0 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Œdème périphérique	349 (33,5 %)	4 (0,4 %)	395 (36,7 %)	4 (0,4 %)	346 (32,8 %)	2 (0,2 %)
Appareil musculosquelettique						
Arthralgie	19 (1,8 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	1 (0,1 %)
Trouble articulaire	9 (0,9 %)	(0,0 %)	7 (0,6 %)	1 (0,1 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Ostéoporose	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)
Système nerveux						
Hypertonie	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Crampes dans les jambes	8 (0,8 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Neuropathie	8 (0,8 %)	1 (0,1 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	2 (0,2 %)
Secousses musculaires	7 (0,7 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	26 (2,5 %)	(0,0 %)
Appareil respiratoire						
Pharyngite	71 (6,8 %)	(0,0 %)	83 (7,7 %)	(0,0 %)	55 (5,2 %)	2 (0,2 %)
Rhinite	111 (10,7 %)	1 (0,1 %)	142 (13,2 %)	1 (0,1 %)	108 (10,2 %)	(0,0 %)
Sinusite	18 (1,7 %)	(0,0 %)	21 (1,9 %)	1 (0,1 %)	22 (2,1 %)	1 (0,1 %)
Peau et annexes cutanées						
Acné	11 (1,1 %)	(0,0 %)	28 (2,6 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)
Herpes simplex	20 (1,9 %)	1 (0,1 %)	27 (2,5 %)	4 (0,4 %)	19 (1,8 %)	1 (0,1 %)
Affection des ongles	11 (1,1 %)	(0,0 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Prurit	10 (1,0 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Peau et annexes						
Éruption cutanée	38 (3,7 %)	1 (0,1 %)	55 (5,1 %)	(0,0 %)	42 (4,0 %)	1 (0,1 %)
Trouble cutané	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)
Organes des sens						
Vision anormale	9 (0,9 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Conjonctivite	17 (1,6 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)

Tableau 17						
Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues avec une incidence \geq 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification COSTART						
	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4	Tous les grades	Grade 3 or 4
Terme COSTART	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Douleur oculaire	16 (1,5 %)	(0,0 %)	15 (1,4 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Appareil urogénital						
Douleur mammaire	53 (5,1 %)	(0,0 %)	57 (5,3 %)	1 (0,1 %)	61 (5,8 %)	2 (0,2 %)
Leucorrhée	16 (1,5 %)	(0,0 %)	26 (2,4 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)

Cancer du sein métastatique (CSM)

Tableau 18	
Manifestations indésirables dont l'incidence était \geq 1 % chez les patients de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)	
Manifestation indésirable	Monothérapie (n = 213)
Organisme entier	
Hypertrophie abdominale	3 (1,4 %)
Douleur abdominale	47 (22,1 %)
Blessure accidentelle	12 (5,6 %)
Réaction allergique	4 (1,9 %)
Ascite	9 (4,2 %)
Asthénie	100 (46,9 %)
Dorsalgie	44 (20,7 %)
Carcinome	9 (4,2 %)
Cellulite	3 (1,4 %)
Douleur thoracique	46 (21,6 %)
Frissons	76 (35,7 %)
Frissons et fièvre	7 (3,3 %)
Œdème facial	4 (1,9 %)
Fièvre	83 (39,0 %)
Syndrome grippal	24 (11,3 %)
Céphalées	56 (26,3 %)
Infection	42 (19,7 %)
Inflammation au point d'injection	3 (1,4 %)
Douleur au point d'injection	4 (1,9 %)
Malaise	7 (3,3 %)
Candidose	4 (1,9 %)
Trouble des muqueuses	4 (1,9 %)
Douleur dans le cou	11 (5,2 %)
Néoplasie	4 (1,9 %)
Douleur	105 (49,3 %)
Douleur pelvienne	8 (3,8 %)
Procédure	4 (1,9 %)
État septique	3 (1,4 %)
Appareil cardiovasculaire	

Tableau 18
Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patients de l'étude H0649g
(jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)

Trouble cardio-vasculaire	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 %)
Palpitation	4 (1,9 %)
Tachycardie	13 (6,1 %)
Trouble vasculaire	8 (3,8 %)
Vasodilatation	16 (7,5 %)
Appareil digestif	
Anorexie	28 (13,1 %)
Constipation	27 (12,7 %)
Diarrhée	57 (26,8 %)
Bouche sèche	6 (2,8 %)
Dyspepsie	17 (8,0 %)
Dysphagie	5 (2,3 %)
Flatulences	10 (4,7 %)
Gastro-entérite	3 (1,4 %)
Trouble gastro-intestinal	4 (1,9 %)
Insuffisance hépatique	4 (1,9 %)
Jaunisse	6 (2,8 %)
Sensibilité hépatique	7 (3,3 %)
Ulcération buccale	4 (1,9 %)
Nausées	79 (37,1 %)
Nausées et vomissements	16 (7,5 %)
Candidose buccale	4 (1,9 %)
Trouble rectal	4 (1,9 %)
Stomatite	9 (4,2 %)
Vomissements	60 (28,2 %)
Sang et lymph	
Anémie	9 (4,2 %)
Ecchymose	7 (3,3 %)
Anémie hypochromique	3 (1,4 %)
Leucopénie	7 (3,3 %)
Lymphadénopathie	3 (1,4 %)
Lymphœdème	4 (1,9 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
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 sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT)	3 (1,4 %)

Tableau 18
Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patients de l'étude H0649g
(jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)

Gain de poids	4 (1,9 %)
Perte de poids	7 (3,3 %)
Appareil musculosquelettique	
Arthralgie	13 (6,1 %)
Douleur osseuse	18 (8,5 %)
Trouble articulaire	3 (1,4 %)
Crampes dans les jambes	14 (6,6 %)
Myalgie	16 (7,5 %)
Myasthénie	6 (2,8 %)
Système nerveux	
Démarche anormale	5 (2,3 %)
Amnésie	3 (1,4 %)
Anxiété	28 (13,1 %)
Paresthésie périlabiale	3 (1,4 %)
Confusion	4 (1,9 %)
Convulsion	4 (1,9 %)
Dépression	16 (7,5 %)
Étourdissement	28 (13,1 %)
Hypertonie	9 (4,2 %)
Insomnie	35 (16,4 %)
Nervosité	6 (2,8 %)
Neuropathie	4 (1,9 %)
Paralyse	3 (1,4 %)
Paresthésie	19 (8,9 %)
Névrite périphérique	4 (1,9 %)
Somnolence	15 (7,0 %)
Trouble de l'élocution	3 (1,4 %)
Pensée anormale	3 (1,4 %)
Tremblements	4 (1,9 %)
Vertiges	3 (1,4 %)
Appareil respiratoire	
Asthme	13 (6,1 %)
Bronchite	7 (3,3 %)
Augmentation de la toux	60 (28,2 %)
Dyspnée	49 (23,0 %)
Épistaxis	12 (5,6 %)
Laryngite	3 (1,4 %)
Trouble pulmonaire	17 (8,0 %)
Pharyngite	28 (13,1 %)
Épanchement pleural	19 (8,9 %)
Pneumonie	3 (1,4 %)
Pneumothorax	4 (1,9 %)
Rhinite	33 (15,5 %)
Sinusite	25 (11,7 %)
Altération de la voix	6 (2,8 %)
Peau et annexes	
Acné	4 (1,9 %)

Tableau 18
Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patients de l'étude H0649g
(jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)

Alopécie	3 (1,4 %)
Peau sèche	4 (1,9 %)
Herpes simplex	5 (2,3 %)
Zona	4 (1,9 %)
Trouble des ongles	4 (1,9 %)
Prurit	24 (11,3 %)
Éruption cutanée	30 (14,1 %)
Néoplasie cutanée bénigne	3 (1,4 %)
Ulcération cutanée	3 (1,4 %)
Transpiration	8 (3,8 %)
Urticaire	4 (1,9 %)
Organes des sens	
Vision anormale	3 (1,4 %)
Amblyopie	9 (4,2 %)
Conjonctivite	5 (2,3 %)
Diplopie	4 (1,9 %)
Trouble auditif	5 (2,3 %)
Douleur dans l'oreille	5 (2,3 %)
Perversion du goût	5 (2,3 %)
Appareil urogénital	
Carcinome mammaire	11 (5,2 %)
Douleur mammaire	15 (7,0 %)
Dysurie	8 (3,8 %)
Hématurie	3 (1,4 %)
Fréquence urinaire	7 (3,3 %)
Infection des voies urinaires	7 (3,3 %)
Vaginite	4 (1,9 %)

Tableau 19
Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients de l'étude H0648g
(jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)

Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Organisme entier				
Hypertrophie abdominale	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Douleur abdominale	33 (23,1 %)	25 (18,5 %)	31 (34,1 %)	21 (22,1 %)
Abcès	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Blessure accidentelle	13 (9,1 %)	6 (4,4 %)	12 (13,2 %)	3 (3,2 %)
Réaction allergique	6 (4,2 %)	3 (2,2 %)	7 (7,7 %)	2 (2,1 %)
Réaction anaphylactoïde	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Ascite	3 (2,1 %)	6 (4,4 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Asthénie	78 (54,5 %)	74 (54,8 %)	56 (61,5 %)	54 (56,8 %)
Dorsalgie	39 (27,3 %)	21 (15,6 %)	33 (36,3 %)	29 (30,5 %)
Carcinome	6 (4,2 %)	12 (8,9 %)	7 (7,7 %)	6 (6,3 %)

Tableau 19
Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients de l'étude H0648g
(jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)

Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Cellulite	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	5 (5,3 %)
Douleur thoracique	29 (20,3 %)	28 (20,7 %)	27 (29,7 %)	26 (27,4 %)
Douleur thoracique sous le sternum	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Frissons	50 (35,0 %)	15 (11,1 %)	38 (41,8 %)	4 (4,2 %)
Frissons et fièvre	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	5 (5,5 %)	4 (4,2 %)
Kyste	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Œdème facial	2 (1,4 %)	(0,0 %)	4 (4,4 %)	6 (6,3 %)
Douleur faciale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Fièvre	80 (55,9 %)	45 (33,3 %)	43 (47,3 %)	22 (23,2 %)
Syndrome grippal	17 (11,9 %)	8 (5,9 %)	11 (12,1 %)	5 (5,3 %)
Céphalées	63 (44,1 %)	42 (31,1 %)	33 (36,3 %)	27 (28,4 %)
Hydrocéphalie	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hypothermie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble immunitaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Infection	67 (46,9 %)	41 (30,4 %)	42 (46,2 %)	26 (27,4 %)
Œdème au point d'infection	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Hémorragie au point d'injection	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypersensibilité au point d'injection	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Inflammation au point d'injection	12 (8,4 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Douleur au point d'injection	8 (5,6 %)	4 (3,0 %)	4 (4,4 %)	5 (5,3 %)
Réaction au point d'injection	6 (4,2 %)	1 (0,7 %)	6 (6,6 %)	1 (1,1 %)
Anomalie des épreuves de laboratoire	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Syndrome de lupus érythémateux	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Malaise	4 (2,8 %)	7 (5,2 %)	3 (3,3 %)	4 (4,2 %)
Candidose	3 (2,1 %)	3 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Trouble des muqueuses	31 (21,7 %)	25 (18,5 %)	10 (11,0 %)	7 (7,4 %)
Douleur dans le cou	15 (10,5 %)	11 (8,1 %)	8 (8,8 %)	5 (5,3 %)
Rigidité du cou	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Nécrose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Néoplasie	5 (3,5 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Douleur	82 (57,3 %)	56 (41,5 %)	55 (60,4 %)	58 (61,1 %)
Douleur pelvienne	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
Réaction de photosensibilité	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Procédure	11 (7,7 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Lésion attribuable aux radiations	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)

Tableau 19
Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients de l'étude H0648g
(jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)

Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Réaction non évaluable	14 (9,8 %)	9 (6,7 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
État septique	10 (7,0 %)	9 (6,7 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Mort subite	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Angine de poitrine	3 (2,14 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Arythmie	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Fibrillation auriculaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Flutter auriculaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Bradycardie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cardiomégalie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cardiomyopathie	10 (7,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble cardiovasculaire	3 (2,1 %)	7 (5,2 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Accident cérébrovasculaire	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Insuffisance cardiaque congestive	17 (11,9 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Thrombophlébite profonde	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Anomalie de l'électrocardio-gramme	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Endocardite	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Arrêt cardiaque	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Insuffisance cardiaque	1(0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Hémorragie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Hypertension	5 (3,5 %)	4 (3,0 %)	5 (5,5 %)	4 (4,2 %)
Hypotension	10 (7,0 %)	5 (3,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Insuffisance cardiaque gauche	14 (9,8 %)	7 (5,2 %)	5 (5,5 %)	(0,0 %)
Migraine	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Ischémie myocardique	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Pâleur	7 (4,9 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Palpitations	8 (5,6 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
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 %)

Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Varice	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble vasculaire	9 (6,3 %)	7 (5,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Vasodilatation	25 (17,5 %)	22 (16,3 %)	20 (22,0 %)	19 (20,0 %)
Fibrillation ventriculaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Tachycardie ventriculaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Appareil digestif				
Selles anormales	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Anorexie	44 (30,8 %)	35 (25,9 %)	22 (24,2 %)	15 (15,8 %)
Chéilite	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Cholélithiase	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cirrhose hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Colite	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Constipation	51 (35,7 %)	38 (28,1 %)	23 (25,3 %)	26 (27,4 %)
Diarrhée	64 (44,8 %)	34 (25,2 %)	41 (45,1 %)	28 (29,5 %)
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 %)
Incontinence fécale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Flatulences	5 (3,5 %)	8 (5,9 %)	1 (1,1 %)	5 (5,3 %)
Gastrite	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Gastro-entérite	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Carcinome gastro-intestinal	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble gastro-intestinal	7 (4,9 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Hémorragie gastro-intestinale	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Gingivite	4 (2,8 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Glossite	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hémorragie des gencives	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hématémèse	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Insuffisance hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Néoplasie hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hépatite	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hépatomégalie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Hépatosplénomégalie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Iléus	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Augmentation de l'appétit	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)

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

Tableau 19				
Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
hypochromique				
Leucocytose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Leucopénie	74 (51,7 %)	45 (33,3 %)	22 (24,2 %)	16 (16,8 %)
Lymphadénopathie	6 (4,2 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Lymphangite	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Lymphœdème	8 (5,6 %)	4 (3,0 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Dépression médullaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Arrêt de la maturation myéloïde	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Pancytopénie	5 (3,5 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Pétéchie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Purpura	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombocytémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombopénie	16 (11,2 %)	12 (8,9 %)	3 (3,3 %)	3 (3,2 %)
Augmentation de la thromboplastine	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
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 %)

Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Hypomagnésémie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hyponatrémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypophosphatémie	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hypoprotéinémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Augmentation de la lactico-déshydrogénase	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation de l'azote uréique du sang	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Œdème périphérique	29 (20,3 %)	23 (17,0 %)	20 (22,0 %)	19 (20,0 %)
Augmentation du SGOT (sérum glutamo-oxaloacétique transaminase)	(0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Augmentation du SGPT (sérum glutamo-pyruvique transaminase)	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Gain de poids	4 (2,8 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Perte de poids	12 (8,4 %)	8 (5,9 %)	7 (7,7 %)	5 (5,3 %)
Appareil musculosquelettique				
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 %)
Téno-synovite	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Secousses musculaires	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Système nerveux				
Rêves anormaux	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Démarche anormale	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	7 (7,7 %)	4 (4,2 %)
Agitation	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Amnésie	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)

Tableau 19
Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients de l'étude H0648g
(jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)

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

Tableau 19				
Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Appareil respiratoire				
Apnée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Asthme	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Bronchite	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	6 (6,6 %)	2 (2,1 %)
Carcinome pulmonaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation de la toux	62 (43,4 %)	38 (28,1 %)	38 (41,8 %)	21 (22,1 %)
Sécheresse nasale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Dyspnée	60 (42,0 %)	33 (24,4 %)	25 (27,5 %)	25 (26,3 %)
Épistaxis	10 (7,0 %)	8 (5,9 %)	16 (17,6 %)	4 (4,2 %)
Hémoptysie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Hoquet	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperventilation	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypoxie	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	5 (5,3 %)
Laryngisme	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Laryngite	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Œdème laryngé	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble pulmonaire	12 (8,4 %)	4 (3,0 %)	7 (7,7 %)	7 (7,4 %)
Œdème pulmonaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Pharyngite	43 (30,1 %)	25 (18,5 %)	20 (22,0 %)	13 (13,7 %)
Trouble pleural	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Épanchement pleural	9 (6,3 %)	4 (3,0 %)	6 (6,6 %)	5 (5,3 %)
Pneumonie	9 (6,3 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Pneumothorax	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble respiratoire	3 (2,1 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Rhinite	31 (21,7 %)	21 (15,6 %)	20 (22,0 %)	5 (5,3 %)
Sinusite	18 (12,6 %)	8 (5,9 %)	19 (20,9 %)	7 (7,4 %)
Changement des expectorations	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation des expectorations	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Paralysie des cordes vocales	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Altération de la voix	5 (3,5 %)	(0,0 %)	4 (4,4 %)	3 (3,2 %)
Peau et annexes				
Acné	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	10 (11,0 %)	3 (3,2 %)
Alopécie	83 (58,0 %)	80 (59,3 %)	51 (56,0 %)	53 (55,8 %)
Dermatite de contact	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Candidose cutanée	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Peau sèche	1 (0,7 %)	7 (5,2 %)	4 (4,4 %)	4 (4,2 %)
Eczéma	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Dermatite exfoliative	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Dermatite fongique	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Furonculose	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Herpes simplex	10 (7,0 %)	11 (8,1 %)	11 (12,1 %)	3 (3,2 %)
Zona	4 (2,8 %)	4 (3,0 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)

Tableau 19				
Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients de l'étude H0648g				
(jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Éruption maculo-papuleuse	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Mélanose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble des ongles	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Prurit	11 (7,7 %)	8 (5,9 %)	13 (14,3 %)	12 (12,6 %)
Psoriasis	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Éruption purpurique	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Éruption 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 vésiculo-bulleuse	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Organes des sens				
Vision anormale	11 (7,7 %)	3 (2,2 %)	6 (6,6 %)	3 (3,2 %)
Amblyopie	8 (5,6 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	6 (6,3 %)
Blépharite	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cécité	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cataracte précisée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Conjonctivite	12 (8,4 %)	9 (6,7 %)	6 (6,6 %)	2 (2,1 %)
Lésion cornéenne	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Surdité	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Diplopie	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Sécheresse oculaire	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Trouble des oreilles	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Douleur dans les oreilles	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Trouble oculaire	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hémorragie oculaire	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Douleur oculaire	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Glaucome	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hyperacousie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Kératite	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble du larmoiement	7 (4,9 %)	12 (8,9 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Otite moyenne	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Parosmie	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Photophobie	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)

Tableau 19				
Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients de l'étude H0648g				
(jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Ptosis	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Occlusion de l'artère rétinienne	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble rétinien	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Strabisme	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Perte du goût	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Perversion du goût	16 (11,2 %)	18 (13,3 %)	5 (5,5 %)	3 (3,2 %)
Acouphène	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Trouble vestibulaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anomalie du champ de vision	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Trouble du corps vitré	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Appareil urogénital				
Insuffisance rénale aiguë	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Albuminurie	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Aménorrhée	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Carcinome mammaire	6 (4,2 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	5 (5,3 %)
Hypertrophie mammaire	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Néoplasie mammaire	3 (2,14 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Douleur mammaire	8 (5,6 %)	7 (5,2 %)	2 (2,2 %)	6 (6,3 %)
Cystite	1 (0,7 %)	3 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Dysménorrhée	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Dyspareunie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Dysurie	6 (4,2 %)	7 (5,2 %)	3 (3,3 %)	3 (3,2 %)
Maladie fibrokystique du sein	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hématurie	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Hydronéphrose	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Insuffisance rénale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Anomalie de la fonction rénale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Douleur rénale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Leucorrhée	6 (4,2 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Mastite	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Ménopause	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Ménorragie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Trouble menstruel	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Métrorragie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Nycturie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Oligurie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Résultat douteux au test de Papanicolaou	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Polyurie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Fréquence urinaire	5 (3,5 %)	8 (5,9 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)

Manifestation indésirable	HERCEPTIN + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	HERCEPTIN + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
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 %)

Avant d'administrer HERCEPTIN 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 (CGM)

Les réactions indésirables qui se sont produites avec une incidence supérieure ou égale à 1 % dans l'étude ToGA (BO18255) sont présentées au Tableau 20.

	Fluoropyrimidine /cisplatine (FP) N = 290 N ^{bre} (%)	Trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine (H+FP) N = 294 N ^{bre} (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie	165 (57)	157 (53)
Anémie	61 (21)	81 (28)
Thrombopénie	33 (11)	47 (16)
Neutropénie fébrile	8 (3)	15 (5)
Leucopénie	11 (4)	11 (4)
Affections cardiaques		
Palpitations	2 (< 1)	6 (2)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Surdité	1 (< 1)	8 (3)
Affections oculaires		
Larmoiement accru	2 (< 1)	5 (2)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	184 (63)	197 (67)
Vomissements	134 (46)	147 (50)
Diarrhée	80 (28)	109 (37)

Tableau 20		
Réactions indésirables survenues avec une incidence $\geq 1\%$ dans l'étude ToGA (BO18255)		
Selon la classification MedDRA v 11.1		
	Fluoropyrimidine /cisplatine (FP) N = 290 N^{bre} (%)	Trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine (H+FP) N = 294 N^{bre} (%)
Constipation	93 (32)	75 (26)
Stomatite	43 (15)	72 (24)
Douleurs abdominales	42 (14)	46 (16)
Douleurs abdominales supérieures	15 (5)	27 (9)
Dyspepsie	16 (6)	18 (6)
Hémorroïdes	3 (1)	5 (2)
Gêne abdominale	3 (1)	3 (1)
Sécheresse buccale	2 (< 1)	4 (1)
Organisme entier ou point d'injection		
Fatigue	82 (28)	102 (35)
Asthénie	53 (18)	55 (19)
Pyrexie	36 (12)	54 (18)
Inflammation des muqueuses	18 (6)	37 (13)
Œdème	25 (9)	22 (7)
Œdème périphérique	12 (4)	17 (6)
Frissons	-	23 (8)
Douleurs thoraciques	4 (1)	8 (3)
Malaise	6 (2)	6 (2)
Douleurs	4 (1)	5 (2)
Réaction à la perfusion	-	3 (1)
Affections hépatobiliaires		
Anomalie de la fonction hépatique	3 (1)	3 (1)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	17 (6)	37 (13)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (3)	15 (5)
Pneumonie	2 (< 1)	9 (3)
Cystite	1 (< 1)	5 (2)
Pharyngite	2 (< 1)	4 (1)
Infection des voies respiratoires	3 (1)	3 (1)
Infection	2 (< 1)	3 (1)
Grippe	1 (< 1)	4 (1)
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité	3 (1)	6 (2)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Contusion	2 (< 1)	3 (1)
Épreuves de laboratoire		
Perte pondérale	40 (14)	69 (23)

Tableau 20 Réactions indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255) Selon la classification MedDRA v 11.1		
	Fluoropyrimidine /cisplatine (FP) N = 290 N^{bre} (%)	Trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine (H+FP) N = 294 N^{bre} (%)
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)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	133 (46)	135 (46)
Hyperkaliémie	3 (1)	-
Affections musculosquelettiques du tissu conjonctif		
Dorsalgie	15 (5)	12 (4)
Douleurs dans les extrémités	7 (2)	4 (1)
Arthralgie	2 (< 1)	7 (2)
Douleurs musculosquelettiques	4 (1)	5 (2)
Myalgie	3 (1)	4 (1)
Faiblesse musculaire	3 (1)	2 (< 1)
Spasmes musculaires	1 (< 1)	3 (1)
Douleurs musculosquelettiques thoraciques	3 (1)	1 (< 1)
Douleurs dans le cou	1 (< 1)	3 (1)
Affections du système nerveux		
Étourdissements	28 (10)	31 (11)
Neuropathie sensorielle périphérique	24 (8)	23 (8)
Neuropathie périphérique	21 (7)	24 (8)
Dysgueusie	14 (5)	28 (10)
Céphalées	19 (7)	14 (5)
Paresthésie	9 (3)	9 (3)
Léthargie	8 (3)	6 (2)
Neuropathie motrice périphérique	6 (2)	8 (3)
Tremblements	5 (2)	3 (1)
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale	39 (13)	47 (16)
Néphropathie toxique	12 (4)	18 (6)
Insuffisance rénale aiguë	2 (< 1)	3 (1)
Insuffisance rénale	1 (< 1)	3 (1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	17 (6)	19 (6)
Dyspnée	16 (6)	9 (3)

Tableau 20 Réactions indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255) Selon la classification MedDRA v 11.1		
	Fluoropyrimidine /cisplatine (FP) N = 290 N^{bre} (%)	Trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine (H+FP) N = 294 N^{bre} (%)
Épistaxis	9 (3)	13 (4)
Rhinorrhée	2 (< 1)	6 (2)
Affections psychiatriques		
Insomnie	20 (7)	24 (8)
Dépression	5 (2)	4 (1)
Anxiété	5 (2)	3 (1)
Troubles du sommeil	3 (1)	2 (< 1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	64 (22)	75 (26)
Alopécie	27 (9)	32 (11)
Éruption cutanée	12 (4)	16 (5)
Troubles des ongles	6 (2)	13 (4)
Sécheresse cutanée	4 (1)	10 (3)
Prurit	3 (1)	8 (3)
Urticaire	3 (1)	3 (1)
Affections vasculaires		
Hypertension	7 (2)	11 (4)
Hypotension	6 (2)	6 (2)

Manifestations indésirables d'intérêt particulier

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

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

Pour une description des toxicités cardiaques, voir 7 Mises en garde et précautions.

Toxicités cardiaques (cancer gastrique métastatique)

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

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

Tableau 21 Résumé des variations de la FEVG par rapport aux valeurs initiales dans l'étude ToGA (BO18255)		
Diminution de la FEVG :	FP/Cisplatine	Trastuzumab/FP/

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

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

Tableau 22 Manifestations indésirables cardiaques dans l'étude ToGA (BO18255)		
	FP/Cisplatine (N = 290) (% des patients dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab/FP/ cisplatine (N = 294) (% des patients dans chaque groupe de traitement)
Nombre total de manifestations indésirables cardiaques	6 %	6 %
MI de grade ≥ 3 selon les critères NCI-CTC v.3.0	*3 %	**1 %

*9 patients ayant présenté 9 manifestations

**4 patients ayant présenté 5 manifestations

Symptômes liés à la perfusion

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

Hématotoxicité

Dans un essai clinique contrôlé et randomisé sur le CSM (H0648g), l'hématotoxicité de grade 3 ou 4² (selon l'OMS) a été observée chez 63 % des patients traités par HERCEPTIN et une association

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

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

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

Lors d'un essai randomisé et contrôlé mené auprès de patients atteints de CSM après la commercialisation, le taux d'hématotoxicité était plus élevé chez les patients recevant HERCEPTIN et le docétaxel que chez ceux sous le docétaxel seul (32 % vs 22 % de neutropénie de grade 3/4, selon les critères du NCI-CTC). L'incidence de neutropénie fébrile/état septique neutropénique était aussi plus élevée chez les patients traités par HERCEPTIN et docétaxel que chez ceux traités uniquement par le docétaxel (23 % vs 17 %, voir 7 Mises en garde et précautions).

Anémie et leucopénie

Dans un essai clinique contrôlé et randomisé sur le CSM, l'incidence d'anémie et de leucopénie a été plus élevée dans le groupe recevant HERCEPTIN et la chimiothérapie (26,9 % et 41 %), surtout dans le sous-groupe HERCEPTIN-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 de HERCEPTIN dans aucun cas.

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

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

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

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

Thrombopénie

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

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

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

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

Neutropénie

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

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

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

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

Infection

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

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

Dans un essai clinique randomisé et contrôlé sur le CSM, une incidence accrue d'infections, surtout de légères infections des voies respiratoires supérieures sans conséquence clinique importante et des infections liées au cathéter, a été observée chez les patients recevant HERCEPTIN 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 HERCEPTIN étaient la rhinopharyngite (6 % dans le groupe FP vs 13 % dans le groupe FP+H) et l'infection des voies respiratoires supérieures (3 % vs 5 %).

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

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

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

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

Dans la plus récente mise à jour sur l'innocuité de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 (suivi médian de 8,1 ans pour le groupe sous AC→TH et 8,5 ans pour le groupe sous AC→T), les incidences de manifestations indésirables de nature pulmonaire signalées dans l'étude B-31 étaient de 17,5 % dans le groupe AC→T + H et de 8,5 % dans le groupe AC→T. De même, les incidences de manifestations indésirables de nature pulmonaire signalées dans l'étude N9831 étaient de 4,0 % dans l'étude AC→T + H et de 1,7% in the AC→T group. Ces résultats confirment les résultats de l'analyse originale, qui avait montré un taux supérieur de manifestations pulmonaires chez les patients traités par HERCEPTIN. La dyspnée est restée la manifestation indésirable pulmonaire la plus fréquente signalée dans les deux études. La dyspnée peut être une conséquence de la dysfonction ventriculaire gauche cardiaque.

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

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

Durant la période post-commercialisation, de graves réactions à la perfusion, manifestations pulmonaires et réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie) ont été signalées. Elles comprennent : anaphylaxie, œdème de Quincke, bronchospasme, hypotension, hypoxie, dyspnée, infiltrations pulmonaires, épanchement pleural, œdème pulmonaire non cardiogénique et syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir 7 Mises en garde et précautions).

Thrombose/embolie

Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de thrombose/embolie tous grades confondus selon la classification NCI-CTC v 2.0 était supérieure chez les patients du groupe HERCEPTIN en association avec le docétaxel et le carboplatine (TCH) (3,2 %), comparativement au groupe AC→TH (2,0 %) et AC→T (1,7 %).

L'incidence de thrombose/embolie de grade 3 (thrombose veineuse profonde, nécessitant un anticoagulant) et de grade 4 (manifestations embolique y compris embolie pulmonaire) combinés, était supérieure dans le groupe HERCEPTIN en association avec le docétaxel et le carboplatine (TCH) (2,7 %), comparativement aux groupes AC→TH (1,8 %) et AC→T (1,5 %).

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

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

Diarrhée

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

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

Dans l'étude ToGA (BO18255), 109 patients (37 %) du groupe de traitement à base de HERCEPTIN, comparativement à 80 patients (28 %) du groupe témoin, ont présenté une diarrhée, quel qu'en soit le grade. Selon les critères de sévérité CTCAE du NCI (v3.0), le pourcentage de patients ayant présenté une diarrhée de grade ≥ 3 était de 4 % dans le groupe FP et de 9 % dans le groupe FP+H.

Hépto- et néphrotoxicité

Dans un essai clinique contrôlé et randomisé mené auprès de patients atteints de CSM, l'incidence d'hépatotoxicité de grade 3 ou 4³ (selon l'OMS) a été de 6 % chez les patients traités par HERCEPTIN plus anthracycline et cyclophosphamide, comparativement à 8 % dans le groupe anthracycline-cyclophosphamide sans HERCEPTIN. L'hépatotoxicité a été moins fréquente avec l'association HERCEPTIN-paclitaxel qu'avec le paclitaxel (7 % vs 15 %).

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

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

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

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

La fréquence des augmentations de grade 3-4 de la créatinine sérique signalées dans chaque étude est indiquée, par traitement, au Tableau 23.

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

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

	FP/Cisplatine (N = 290) (% de patients dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab/FP/ Cisplatine (N = 294) (% de patients dans chaque groupe de traitement)
Neutropénie	30 %	27 %

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Cancer du sein au stade précoce

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

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

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

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

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

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

Coagulation : coagulation – autre, temps de prothrombine

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

Dermatologie/peau : ecchymose (en l'absence de thrombopénie), dermatite, peau sèche, érythème multiforme, bouffées de chaleur, réaction cutanée mains-pieds, réaction au point d'injection, changement dans la pigmentation, urticaire (zébrures, papules), plaie – non 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, sécheresse buccale, mucosite attribuable aux radiations, pancréatite, proctite, modifications des glandes salivaires, trouble de l'odorat

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

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

Infection/neutropénie fébrile : infection liée au cathéter

Lymphatique : lymphatique – autre

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

Musculosquelettique : arthrite, faiblesse musculaire, ostéonécrose

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

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

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

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

Morbidité liée aux radiations : radiations – autre

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

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

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

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

Audition/ouïe : oreille interne/ouïe

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

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

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

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

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

Endocrine : endocrine – autre, hypothyroïdie, syndrome d'antidiurèse inappropriée

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

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

Hépatique : AST, ALT

Lymphatique : lymphatique*

Métabolique/laboratoire : hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie

Musculosquelettique : arthrite

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

Oculaire/visuel : conjonctivite

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

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

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

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

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

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

Allergie/immunologie : vasculite

Audition/ouïe : conduit auditif externe

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

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

Cardio-vasculaire (arythmie) : tachycardie sinusale, épisode vasovagal, anomalie de la conduction/bloc atrio-ventriculaire, bradycardie sinusale, arythmie ventriculaire (ESV/bigéminie/trigéminie/tachycardie ventriculaire)

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

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

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

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

hypoalbuminémie, AST, ALT

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

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

Musculosquelettique : arthrite, myosite (inflammation/lésion musculaire)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sang et lymphes : anémie aplasique, ecchymose, hémolyse, anémie hypochromique, leucopénie, lymphadénopathie, anémie macrocytique, trouble myéloprolifératif, pancytopénie, pétéchie, purpura, thrombopénie

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

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

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

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

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

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

Appareil 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, fréquence urinaire, incontinence urinaire, trouble des voies urinaires,

infection des voies urinaires, anomalie des urines, trouble utérin, hypertrophie des léiomyomes utérins, hémorragie utérine, néoplasie utérine, hémorragie vaginale, candidose vaginale, vaginite, trouble vulvo-vaginal, vulvo-vaginite

Cancer du sein métastatique (CSM)

Autres manifestations indésirables graves

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

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

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

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

Système endocrinien : hypothyroïdie

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

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

Appareil musculosquelettique : fracture pathologique, nécrose osseuse, myopathie

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

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

Peau : zona, ulcération cutanée, peau sèche

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

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

Cancer gastrique métastatique (CGM)

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

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

Affections oculaires : sécheresse oculaire.

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales inférieures, hémorragie des hémorroïdes, gonflement des lèvres.

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

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

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

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

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

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, gonflement articulaire.

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

Affections du rein et des voies urinaires : trouble rénal.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : syndrome de détresse respiratoire aiguë, hypoxie, œdème pharyngé, épanchement pleural, pneumonite.

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

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5 Manifestations indésirables survenues après la commercialisation

Classification par discipline médicale	Manifestation indésirable
Infections et infestations	Cystite
	Sepsie neutropénique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hypoprothrombinémie
	Thrombopénie immunitaire
Affections immunitaires	Réaction anaphylactoïde
	Réaction anaphylactique
	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale
Affections oculaires	Madarosis
Affections cardiaques	Choc cardiogénique
	Tachycardie
	Épanchement péricardique
Affections respiratoires, thoraciques ou médiastinales	Bronchospasme
	Diminution de la saturation en oxygène

Tableau 25	
Manifestations indésirables survenues après la commercialisation	
Classification par discipline médicale	Manifestation indésirable
	Insuffisance respiratoire
	Maladie pulmonaire interstitielle
	Infiltration pulmonaire
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
	Détresse respiratoire
	Fibrose pulmonaire
	Hypoxie
	Œdème laryngé
Affections hépatobiliaires	Lésion hépatocellulaire
Affections du rein et des voies urinaires	Glomérulopathie
	Insuffisance rénale
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Hypoplasie pulmonaire
	Hypoplasie rénale
	Oligoamnios

Manifestations indésirables

Le Tableau 26, ci-dessous, décrit les manifestations indésirables signalées chez les patients ayant reçu HERCEPTIN.

Tableau 26	
Manifestations indésirables	
Classification par discipline médicale	Manifestation indésirable
Infections et infestations	Méningite
	Bronchite
Affections hématologique et du système lymphatique	Leucémie
Affections du système nerveux	Trouble cérébrovasculaire
	Léthargie
	Coma
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hoquet
	Dyspnée d'effort
Affections gastro-intestinales	Gastrite
Affections hépatobiliaires	Pancréatite
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs musculosquelettiques
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs mammaires
Troubles généraux et au point d'administration	Gêne thoracique

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

HERCEPTIN (trastuzumab) n'a fait l'objet d'aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. On n'a pas noté de signe suggérant fortement une interaction cliniquement significative avec les médicaments concomitants utilisés dans les études cliniques. Toutefois, l'administration concomitante de paclitaxel et de HERCEPTIN a réduit de moitié la clairance de HERCEPTIN dans une

étude sur des primates non humains. Lors d'une étude clinique, le taux sérique de HERCEPTIN semblait être multiplié par 1,5 lorsque HERCEPTIN était administré avec du paclitaxel, mais cette constatation n'a pu être confirmée par une étude de pharmacocinétique de population (voir 10 Pharmacologie clinique, 10.1 Mode d'action, Pharmacologie détaillée, Pharmacocinétique clinique).

Une étude de pharmacocinétique de population a été réalisée avec les données des études de phase I, II et III pour estimer la pharmacocinétique du trastuzumab à l'état d'équilibre chez des patients ayant reçu une dose d'attaque de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg.

L'administration concomitante d'une chimiothérapie (soit anthracycline-cyclophosphamide, soit paclitaxel) ne semblait pas influencer la pharmacocinétique du trastuzumab.

Les données des essais cliniques de phase III évoquent la possibilité d'une interaction médicamenteuse entre le trastuzumab et les chimiothérapies à base d'anthracycline. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune description du profil pharmacocinétique de la doxorubicine ou de l'épirubicine en présence de trastuzumab, ni de la nature exacte de l'interaction possible avec ces médicaments.

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude officielle sur les interactions entre HERCEPTIN et le comportement n'a été menée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle sur les interactions entre HERCEPTIN et les médicaments n'a été menée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

Le proto-oncogène HER2 (ou c-erbB2) code pour une protéine de type récepteur ayant une seule région transmembranaire et un poids moléculaire de 185 kDa, qui est structurellement apparentée au récepteur du facteur de croissance épidermique. On observe une surexpression de la protéine HER2 dans 25 à 30 % des cancers primitifs du sein. Les études sur le taux de positivité de HER2 dans le cancer gastrique (CG) au moyen de l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou l'hybridation *in situ* chromogène (CISH) ont montré une grande variation de positivité de HER2 allant de

6,8 % à 34,0 % pour l'IHC et de 7,1 % à 42,6 % pour l'analyse FISH. L'amplification du gène HER2 entraîne une augmentation de l'expression de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales, ce qui donne lieu à l'activation constitutive de la protéine HER2. Les études indiquent que les patients dont la tumeur surexprime HER2 ont une survie sans maladie plus courte que les patients qui ont une tumeur sans surexpression de HER2. On peut déterminer le niveau de surexpression de la protéine HER2 à l'aide d'une évaluation immunohistochimique de blocs de tissu tumoral fixé, de méthodes ELISA sur échantillons de tissu ou de sérum ou de la technique d'hybridation *in situ* sous marquage fluorescent. Note : Jusqu'à présent, seules les données obtenues par la méthode de coloration immunohistochimique sont applicables au traitement par le trastuzumab (voir **Error! Reference source not found.** Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques, Sélection des patients).

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

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

Pharmacologie détaillée

HER2 appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine-kinase analogues au récepteur du facteur de croissance épidermique (également appelé HER ou ErbB), qui sont d'importants médiateurs de la croissance, de la différenciation et de la survie des cellules. Cette famille de récepteurs est constituée de quatre membres distincts : le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, HER1 ou ErbB1), HER2 (neu ou ErbB2), HER3 (ErbB3) et HER4 (tyro2 ou ErbB4). Dans un tissu donné, ces récepteurs sont rarement, voire jamais, exprimés individuellement, mais sont présents sous diverses combinaisons. À l'heure actuelle, on connaît neuf ligands qui se fixent directement à EGFR, à HER3 ou à HER4. Aucun ligand n'a été identifié pour HER2, mais l'association de HER2 avec d'autres membres de la famille HER est nécessaire pour que le signal soit émis par le ligand. L'activation de HER2 peut aussi se faire par auto-association. Dans un sous-ensemble de cancers du sein, l'amplification génique donne lieu à des concentrations de protéine HER2 entre 10 et 100 fois plus élevées dans les cellules tumorales que dans l'épithélium mammaire adjacent sain. Même une modeste surexpression peut entraîner une activation constitutive du récepteur HER2 par auto-association.

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été employées pour cibler les cancers affichant une surexpression de HER2. Une stratégie courante, qui s'appuie sur des études concernant le EGFR, étroitement apparenté, est la production d'anticorps qui inhibent la croissance des cellules possédant des récepteurs HER2/neu activés. L'un de ces groupes d'anticorps monoclonaux anti-HER2 a conduit à l'identification du parent murin du trastuzumab, le muMAb 4D5. Cet anticorps reconnaît un épitope extracellulaire (acides aminés 529-627) au niveau du domaine II riche en cystéine qui se situe très près de la région transmembranaire. Pour que l'anticorps murin MAb 4D5 puisse être administré aux humains de façon prolongée, on l'a humanisé, ce qui a donné le trastuzumab (rhuMAb HER2). Les études de liaison en solution ont révélé que le trastuzumab se fixe au domaine extracellulaire de la protéine recombinante HER2 avec une affinité (Kd) de 0,1 nM, liaison trois fois plus solide que celle du muMAb 4D5. L'humanisation a également augmenté l'interaction avec le système immunitaire humain.

Effets *in vitro* des anticorps monoclonaux anti-HER2 : le trastuzumab a inhibé la croissance des lignées de cellules cancéreuses humaines – celles qui ont besoin de se fixer à un substrat solide pour croître et celles qui n'ont pas besoin de structure d'ancrage – exprimant HER2 à un taux supérieur à la normale. Le trastuzumab a réduit de façon significative le pourcentage de cellules entrant en phase S et augmenté le pourcentage de cellules en phase G0/G1. Le traitement des cellules SK-BR-3, lignée de cellules tumorales mammaires humaines surexprimant HER2 à un degré 3+, par le trastuzumab a donné lieu à une

induction marquée de l'inhibiteur de la cycline-dépendante kinase (CDK2), p27^{KIP1}. Par ailleurs, une induction similaire de la protéine p130, liée au rétinoblastome, a été observée. Ces données cadrent avec la notion que les effets cytostatiques du trastuzumab découlent de l'inhibition de la progression du cycle cellulaire.

Les cellules qui surexpriment HER2 sont intrinsèquement résistantes aux effets cytotoxiques du TNF α (facteur de nécrose tumorale, cachectine). Quand on traite les cellules surexprimant HER2 avec le muMAb 4D5, elles deviennent sensibilisées au TNF α .

On pense que les molécules intervenant dans l'adhésion cellulaire jouent un rôle crucial dans l'évolution des cellules malignes. Une de ces molécules, la E-cadhérine, est un facteur clé dans le maintien de la morphologie des cellules épithéliales. Les cellules transfectées HER2 ont exprimé un taux significativement plus faible de E-cadhérine et d' α 2-intégrine. Le traitement de ces cellules transfectées à l'aide du muMAb 4D5 a normalisé les taux de E-cadhérine et d' α 2-intégrine.

L'angiogenèse est d'une importance primordiale pour la survie des tumeurs solides. Le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium des vaisseaux) est l'un des plus importants médiateurs de l'angiogenèse tumorale. Récemment, on a démontré que le traitement des cellules tumorales surexprimant HER2 avec le muMAb 4D5 réduit la production de VEGF. La suppression de l'angiogenèse peut renforcer l'activité du traitement par l'anticorps monoclonal anti-HER2 *in vivo*.

Régulation négative induite par le trastuzumab : on pense que la régulation négative des complexes récepteur-ligand est un important mécanisme d'atténuation de la signalisation par les récepteurs. Le traitement par le muMAb 4D5 et le trastuzumab délodge une fraction importante de HER2 de la membrane plasmique, ce qui réduit le nombre de récepteurs disponibles pour l'auto-dimérisation ou la dimérisation avec d'autres membres de la famille HER, ce qui atténue le signal de croissance constitutive induit par HER2.

Interaction avec le système immunitaire humain par l'intermédiaire du fragment Fc de l'IgG₁ : le trastuzumab n'a pas exercé de cytotoxicité dépendant du complément, probablement à cause de la présence de protéines membranaires régulatrices du complément, entre autres le CD35 (récepteur du complément, CR1), le CD55 (protéine membranaire DAF) ou le CD46 (protéine MCP).

Cependant, le trastuzumab a affiché une forte cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) dirigée contre les cellules surexprimant HER2. L'ADCC liée au trastuzumab s'est exercée par l'intermédiaire du Fc γ RIII sur les cellules tueuses naturelles et les monocytes. L'interaction entre le trastuzumab et le récepteur Fc γ de faible affinité est déterminée par l'avidité; l'opsonisation des cellules tumorales cibles par le trastuzumab est nécessaire à l'activité. La composante avidité de l'ADCC tributaire du trastuzumab contribue au profil d'innocuité de l'anticorps; l'ADCC vise les cellules tumorales surexprimant HER2 de préférence aux tissus contenant un taux normal de HER2.

Études d'efficacité en association avec des cytotoxiques : l'efficacité du trastuzumab en association avec des agents de chimiothérapie a été évaluée *in vitro* et *in vivo* dans un modèle de xénotransgreffe chez la souris utilisant des lignées cellulaires surexprimant HER2. L'efficacité antitumorale a été statistiquement supérieure *in vivo* avec le trastuzumab en association avec le cisplatine, la doxorubicine, le paclitaxel, le cyclophosphamide, le méthotrexate, l'étoposide et la vinblastine. Dans le cas du 5-fluoro-uracile, qui a exercé une action antagoniste à celle du trastuzumab *in vitro*, l'association *in vivo* a été plus efficace que le trastuzumab seul mais moins efficace que le 5-fluoro-uracile seul. L'association paclitaxel-trastuzumab a entraîné l'inhibition de la croissance tumorale la plus marquée et a donné lieu à un taux de régression tumorale complète significativement supérieur à celui obtenu avec le paclitaxel ou le trastuzumab en monothérapie.

Pharmacocinétique non clinique : les données pharmacocinétiques non cliniques obtenues chez la souris et le singe indiquent que le trastuzumab est éliminé lentement du sérum. Chez les singes qui ont reçu la dose de 1,5 mg/kg sous forme de bolus i.v., la demi-vie a varié de 6 à 10 jours. Chez les souris, la pharmacocinétique de doses uniques de trastuzumab était indépendante de la dose. Selon les données sur l'administration de doses uniques chez le singe, la pharmacocinétique dépendait de la dose; une augmentation de la dose a entraîné une augmentation de la demi-vie et une diminution de la clairance. La pharmacocinétique chez le singe était également non linéaire entre l'administration de doses uniques et l'administration de doses multiples. Des doses multiples de 2 à 25 mg/kg ont entraîné une pharmacocinétique similaire chez les singes.

Les études de distribution tissulaire ont révélé que le trastuzumab cible efficacement les tumeurs qui surexpriment p185^{HER2} *in vivo*. Le sort du trastuzumab chez les primates autres que l'homme est fondamentalement identique à celui de l'anticorps parent murin (muMAb 4D5), sauf que le trastuzumab n'a pas entraîné de réponse anticorps significative. Le volume de distribution initial est quasi équivalent au volume plasmatique et, chez le singe, le volume approximatif à l'état d'équilibre dépasse le volume plasmatique de 60 % environ au maximum.

Le devenir du trastuzumab est déterminé par des processus d'élimination et de distribution. Il est difficile de désigner l'un ou l'autre de ces processus, car l'un implique la liaison irréversible entraînant la dégradation du trastuzumab et l'autre, la liaison réversible, qui permet la survie du trastuzumab. Le trastuzumab devrait subir à peu près le même sort que les IgG₁ endogènes, sauf pour la destinée spécifique tributaire de l'antigène lié aux cellules cibles (récepteur p185^{HER2}) chez les primates. Chez l'humain, la destinée spécifique du trastuzumab dépend de la fraction liée aux cellules à la fois dans les cellules normales et les cellules cancéreuses surexprimant le récepteur p185^{HER2} et de la formation d'un complexe avec le domaine extracellulaire circulant du récepteur HER2 (antigène soluble) chez les patients qui présentent des taux d'antigène soluble. La clairance a été évaluée dans des études sur la souris et le singe, où les complexes formés avec la version recombinante de l'antigène soluble ont été éliminés plus rapidement que le trastuzumab libre, ce qui implique que la formation d'un complexe trastuzumab-antigène soluble est un autre mécanisme d'élimination du trastuzumab.

Pharmacocinétique clinique : des concentrations mesurables du domaine extracellulaire circulant du récepteur HER2 (antigène soluble) sont présentes dans le sérum de certains patients dont la tumeur surexprime la protéine HER2. Le dosage des échantillons de sérum prélevés avant le traitement a révélé que 64 % des patients (286/447) avaient un taux décelable d'antigène soluble, celui-ci atteignant 1880 ng/ml dans certains spécimens (médiane = 11 ng/ml). Les patients dont le taux d'antigène soluble était plus élevé au départ avaient tendance à avoir un creux sérique de trastuzumab plus faible. Cependant, avec une administration hebdomadaire, le taux sérique cible de trastuzumab était atteint à la semaine 6 chez la plupart des patients ayant un taux élevé d'antigène soluble.

Dans le cadre d'une étude, le creux sérique moyen de trastuzumab était systématiquement environ 1,5 fois plus élevé quand le trastuzumab avait été administré avec le paclitaxel que lorsqu'il avait été administré avec l'association anthracycline-cyclophosphamide. À la semaine 20, le creux et le pic sériques moyens de trastuzumab étaient respectivement de 85,2 et 131,4 mcg/ml chez les patients de l'étude H0648g portant sur des associations. Le creux et le pic sériques moyens de trastuzumab étaient respectivement de 70,8 et 115,2 mcg/ml chez les patients recevant HERCEPTIN avec l'association anthracycline-cyclophosphamide, et ils étaient de 99,8 et 147,7 mcg/ml chez les patients recevant HERCEPTIN associé au paclitaxel. Par contre, les valeurs estimées des paramètres de pharmacocinétique du trastuzumab dans le modèle de pharmacocinétique avec population sélectionnée n'étaient pas influencées par une chimiothérapie concomitante (paclitaxel ou anthracycline-cyclophosphamide).

Dans les études chez les primates, l'administration concomitante de trastuzumab et de paclitaxel a entraîné une réduction de la clairance du trastuzumab. Les taux sériques de trastuzumab résultant de la

coadministration avec le cisplatine, l'association doxorubicine-cyclophosphamide ou l'association épirubicine-cyclophosphamide semblent indiquer qu'il n'y a aucune interaction avec ces produits, mais aucune étude formelle portant sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée.

10.2 Pharmacodynamie

Voir la section 10.1 Mode d'action. Aucun autre renseignement ne figurait dans la monographie au moment de son approbation.

10.3 Pharmacocinétique

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

Cancer du sein au stade précoce/cancer du sein métastatique

Une étude de pharmacocinétique de population a été réalisée avec les données des études de phase I, II et III pour estimer la pharmacocinétique du trastuzumab à l'état d'équilibre chez des patients ayant reçu une dose d'attaque de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg. D'après cette évaluation, la clairance typique du trastuzumab était de 0,225 l/jour et son volume de distribution typique était de 2,95 l, avec une demi-vie terminale de 28,5 jours (intervalle de confiance à 95 % : 25,5-32,8 jours). La variabilité interindividuelle de la clairance et du volume de distribution était de 43 % et de 29 % (coefficient de variation) respectivement. Ces valeurs sont inférieures à celles obtenues avec le modèle de base. Une ASC hebdomadaire à l'état d'équilibre de 578 mg•jour/l, un pic sérique de 110 mg/l et un creux sérique de 66 mg/l devraient être atteints en 143 jours, ou environ 20 semaines. Il faut noter que ces valeurs représentent les complexes libre et dimérique du trastuzumab, le test utilisé ne pouvant pas déceler le complexe trimérique. Le trastuzumab peut persister dans la circulation pendant 24 semaines environ (extrêmes : 22-28 semaines), valeur estimée en multipliant par 6 la demi-vie d'élimination terminale (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité).

Chez des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, à qui l'on a administré HERCEPTIN (trastuzumab) à raison d'une dose d'attaque initiale de 8 mg/kg suivie de doses d'entretien de 6 mg/kg administrées à intervalles de trois semaines, on a observé l'atteinte d'un état d'équilibre (voir le Tableau 27 ci-dessous). Les concentrations étaient comparables à celles signalées auparavant chez les patients atteints d'un CSM.

Tableau 27 Résumé des paramètres de pharmacocinétique du trastuzumab chez les patients traités par HERCEPTIN pendant un an (population échantillonnée de l'analyse de pharmacocinétique)

Paramètre de pharmacocinétique	Cycle 18 (HERCEPTIN pendant un an)
	Moyenne ± ÉT (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_{0-21j} (jour•mcg/ml)	2260 ± 340 (28)
ASC_{0-42j} (jour•mcg/ml)	3270 ± 560 (28)
Demi-vie (jour)	18,8 ± 7.2 (29)

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

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

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

Cancer gastrique métastatique (CGM)

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

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

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai,

la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Aucun échantillon destiné à l'évaluation des anticorps humains anti-humain (HAHA) dirigés contre le trastuzumab n'a été prélevé dans les études sur le traitement adjuvant du cancer du sein. On a décelé des anticorps humains anti-humain dirigés contre le trastuzumab chez un des 903 patients qui ont été évalués dans les essais sur le CSM. Le patient n'a pas eu de réactions allergiques.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Les fioles de HERCEPTIN (trastuzumab) sont stables à une température de 2 à 8 °C avant la reconstitution. Les fioles de HERCEPTIN reconstituées à l'aide d'eau bactériostatique pour injection (fiole fournie), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %, sont stables pendant 28 jours si elles sont réfrigérées à une température de 2 à 8 °C et que la solution est préservée pour usage multiple. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée après 28 jours. Si la solution de HERCEPTIN est reconstituée avec de l'eau stérile pour injection (non fournie), qui ne contient aucun agent de conservation, elle doit être utilisée immédiatement, et toute portion inutilisée doit être éliminée. **Ne pas congeler la solution de HERCEPTIN reconstituée.**

La solution de HERCEPTIN 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 HERCEPTIN ne contient aucun agent de conservation efficace, les solutions reconstituées et diluées doivent être conservées au réfrigérateur (2-8 °C). Sur le plan microbiologique, la solution de HERCEPTIN pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Le produit n'a pas été conçu pour être entreposé après dilution, à moins que la dilution ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

12 Particularités de manipulation du produit

Élimination des seringues et des objets pointus

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

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

Élimination des médicaments inutilisés ou périmés

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : trastuzumab

Nom chimique : La dénomination adoptée aux États-Unis (USAN) de l'anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-p185^{HER2} (rhuMAB HER2) est le trastuzumab (numéro d'homologation CAS 180288-69-1).

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le trastuzumab est un anticorps (IgG1) monoclonal humanisé, hautement purifié, composé de 1328 acides aminés.

Structure (pour les produits biologiques)/formule développée :

Séquences primaires d'acides aminés du trastuzumab

Chaîne légère

```
1      15      30      45
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V N T A V A W Y Q Q K P G K A P K
46     60     75     90
L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S G S R S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q
91    105    120    135
H Y T T F P T F G Q G T E V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E O L K S G T A S V V C L
136   150   165   180
L N M F Y P R E A K V Q N K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T
181   195   210   214
L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
```

Chaîne lourde

```
1      15      30      45
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G K G L
46     60     75     90
K W V A R I Y P T N G Y T R Y A D S V K R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D
91    105    120    135
T A V Y Y C S R W G G D G F Y A M D Y W G Q R T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P R S
136   150   165   180
K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V E T P F A V L O S S
181   195   210   225
G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K
226   240   255   270
T H T C F P C F A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P B V T C V V V D V S
271   285   300   315
H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y H S T Y R V V S V L T V L H Q D
316   330   345   360
W L N G K R Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E F Q V Y T L P P S R E E
361   375   390   405
M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P R N N Y K T T P P V L D S D G
406   420   435   449
S F F L Y S K L T V D K E R W Q Q G N V F S C S V M H E A L G H N H Y T Q K S L S L S P G
```

Norme pharmaceutique : norme reconnue

Caractéristiques du produit :

HERCEPTIN (trastuzumab pour injection) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (obtenu par génie génétique) qui se lie sélectivement avec une forte affinité lors d'une analyse à base de cellules (Kd = 5 nM) au domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain

(HER2). L'anticorps est une IgG1 kappa qui contient des régions charpentes humaines et les régions CDR (régions déterminant la complémentarité) d'un anticorps murin (4D5) qui se fixe à HER2.

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

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du sein au stade précoce

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

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

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

Les patients admissibles dans les quatre études comprenaient des femmes atteintes d'un adénocarcinome du sein non métastatique et opérable dont les tumeurs surexprimaient HER2 et qui présentaient une atteinte ganglionnaire ou aucune atteinte ganglionnaire mais à risque élevé. Les définitions utilisées dans chaque protocole figurent au Tableau 28.

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

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

Essai HERA

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

pour montrer la surexpression de HER2 (3+ à l'IHC) ou l'amplification génique (analyse FISH) tel que déterminé par un laboratoire central.

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

Les résultats de l'efficacité de l'essai HERA sont résumés au Tableau 29 (voir 8 Effets indésirables et 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein précoce pour une description des données d'innocuité de l'essai HERA).

Tableau 29				
Résultats de l'efficacité dans l'essai HERA				
Résultats après un suivi médian de 12 mois* et de 8 ans**				
Paramètre	Suivi médian de 12 mois		Suivi médian de 8 ans	
	Observation n N = 1 693	HERCEPTIN pendant 1 an N = 1 693	Observation N = 1 697***	HERCEPTIN pendant 1 an N = 1 702***
Critère d'évaluation principal				
Survie sans maladie (SSM)				
- Nombre de patients avec manifestations	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Nombre de patients sans manifestations	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Valeur p vs mise en observation	< 0,0001			
Risque relatif vs mise en observation	0,54		0,76	
Intervalle de confiance ajusté (99,9 %)****	(0,38; 0,78)			
Principaux critères d'évaluation secondaires				
Survie sans récurrence				
- Nombre de patients avec manifestations	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Nombre de patients sans manifestations	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Risque relatif vs mise en observation	0,51		0,73	
Survie sans maladie à distance				
- Nombre de patients avec manifestations	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Nombre de patients sans manifestations	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Risque relatif vs mise en observation	0,50		0,76	
Survie globale (décès)				
- Nombre de patients avec manifestations	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)

- Nombre de patients sans manifestations	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Risque relatif vs mise en observation		0,75		0,76

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

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

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

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

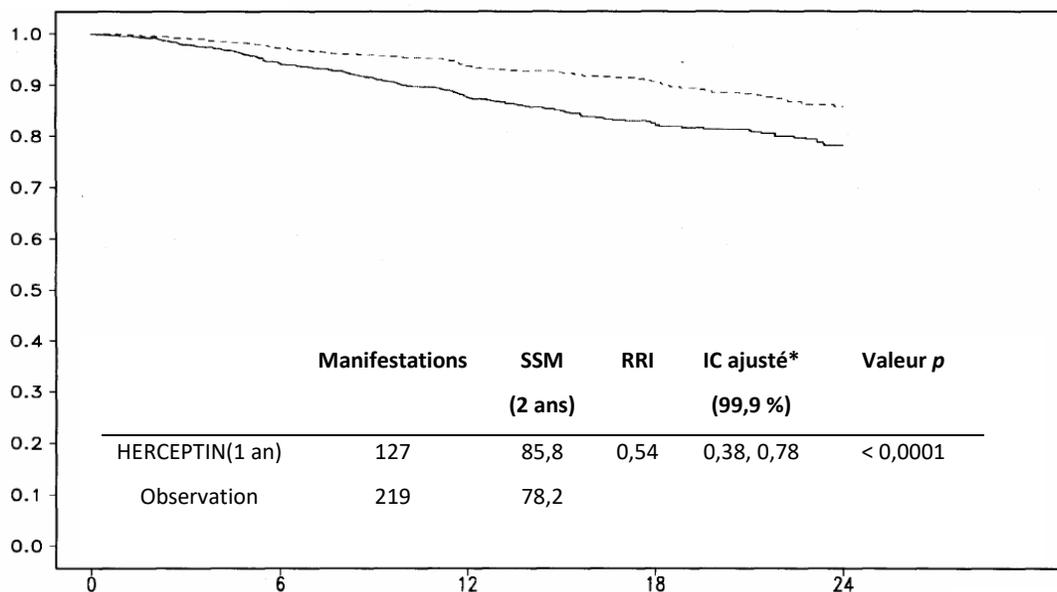
Les résultats liés à l'efficacité de l'analyse préliminaire dépassaient le seuil statistique prédéfini au protocole de 0,0010 pour la comparaison entre le traitement par HERCEPTIN pendant un an et le groupe sous observation. Après un suivi médian de 12 mois, le rapport des risques pour la survie sans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

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

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

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

Fonction de distribution
de la survie



Nbre à risque

	0	6	12	18	24
Observation seulement	1693	1111	789	459	228
Herceptin sur 1 an	1693	1176	898	543	271

Temps
en mois

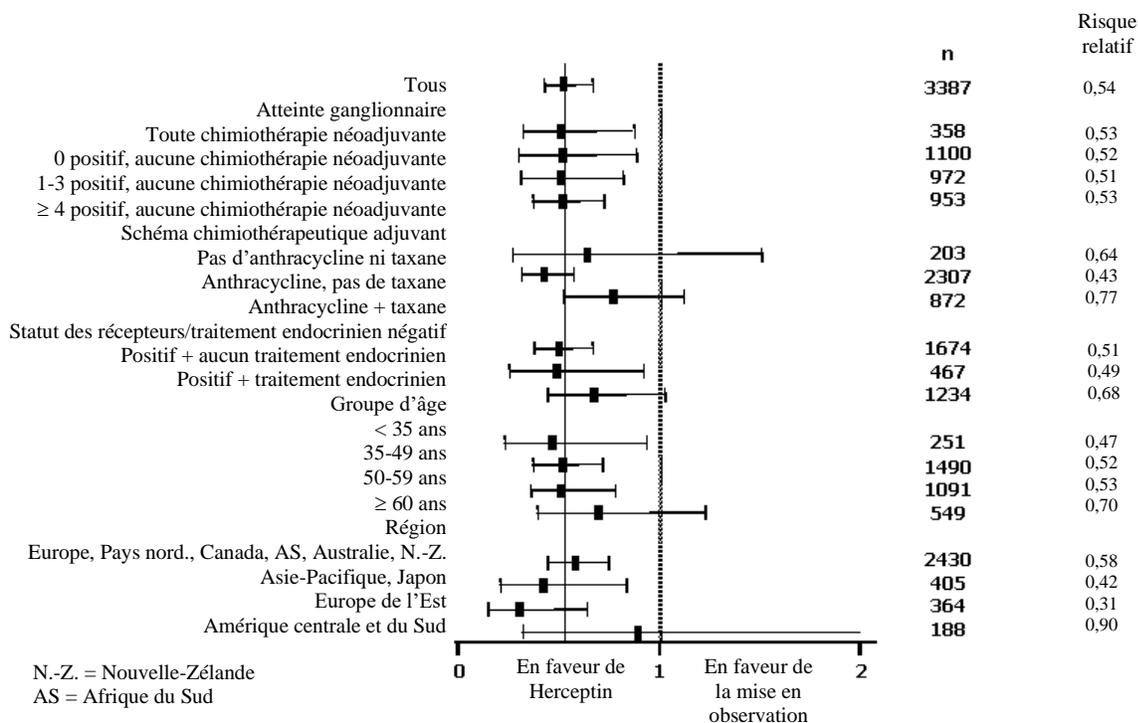
Groupe de traitement — Observation seulement - - - - - Herceptin sur 1 an

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

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

Figure 2

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

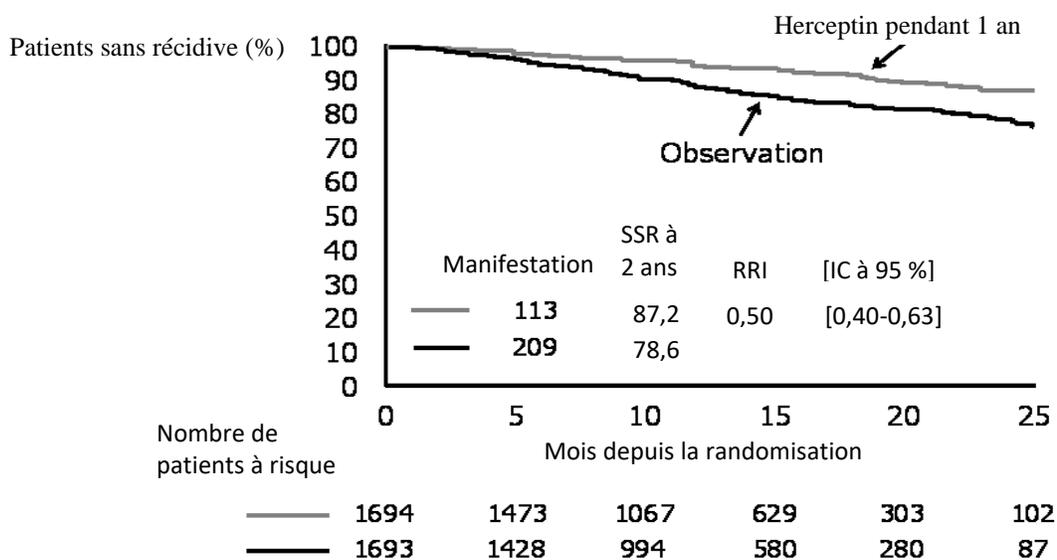


Remarque : Les IC à 95 % ne sont pas ajustés pour tenir compte des multiples tests.

Vingt-et-un (1,2 %) patients du groupe HERCEPTIN et 16 (0,9 %) patients du groupe sous observation présentaient des métastases dans le SNC comme premier site de récurrence.

Figure 3

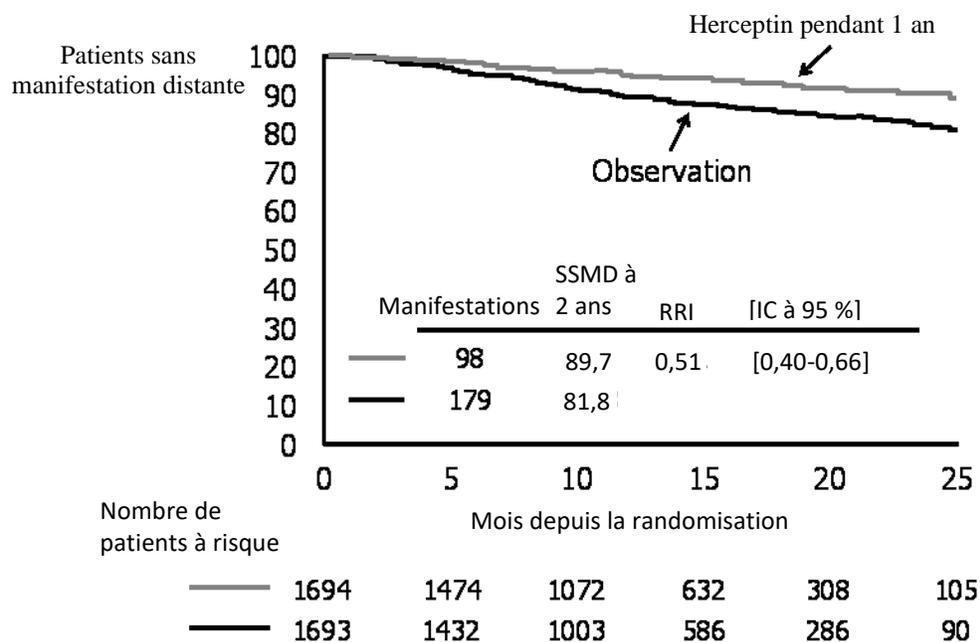
**Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récidive
(après un suivi médian de 12 mois)**



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

Figure 4

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



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

Analyse conjointe : études NSABP B-31 et NCCTG N9831

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

Au total, 3 752 patients étaient évaluable pour l'analyse de l'efficacité au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie. Pour les deux études combinées, le suivi médian à partir du moment de la randomisation était de 1,8 an pour le groupe recevant la chimiothérapie seule et de 2,0 ans pour le groupe recevant HERCEPTIN et la chimiothérapie. Les résultats de l'efficacité sont présentés au Tableau 30 et à la Figure 5. Pour le principal critère d'évaluation, la survie sans maladie, l'ajout de HERCEPTIN à la chimiothérapie a réduit le risque d'une première manifestation de 52 %. Voir 8 Effets indésirables et 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce pour un résumé des données d'innocuité de l'analyse conjointe.

Tableau 30 Analyse conjointe – Résultats de l'efficacité des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie* (population en ITT)

	AC->T ^a n = 1 880	AC->T+HERCEPTIN ^a n = 1 872		
	Patients ayant présenté une manifestation	Patients ayant présenté une manifestation	Risque relatif ^b (IC à 95 %)	Valeur p ^c
Survie sans maladie (SSM)	261	133	0,48 (0,39–0,59)	< 0,0001
Survie globale (SG)	92	62	0,67	n.s. ^d

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = HERCEPTIN; T = paclitaxel; IC = intervalle de confiance

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

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

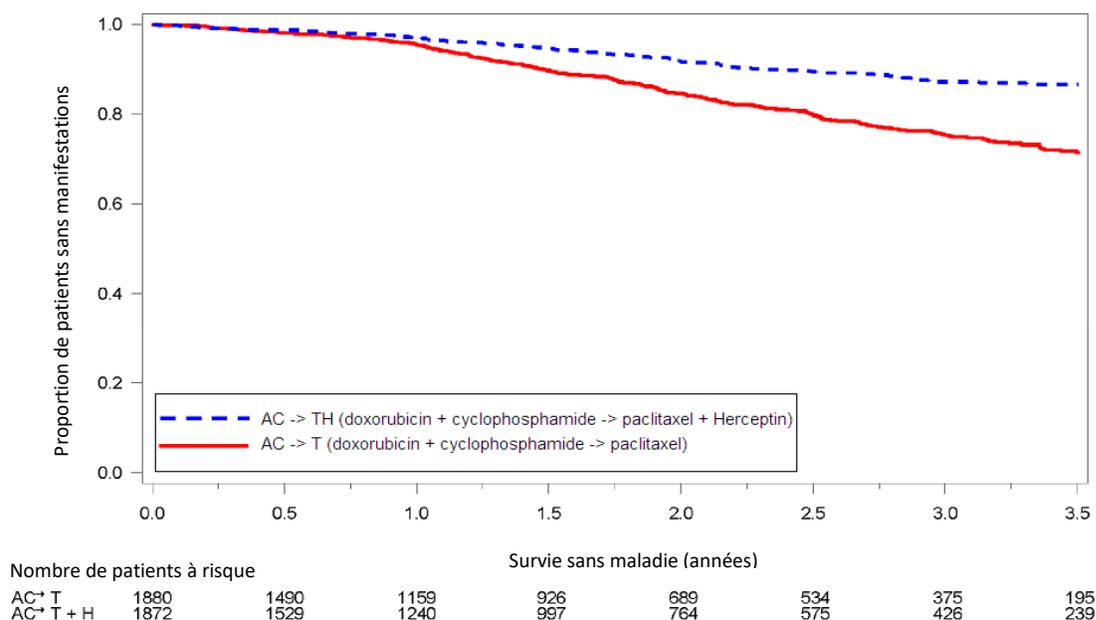
^a Schémas dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 : doxorubicine et cyclophosphamide suivis de paclitaxel (AC→T) ou paclitaxel plus HERCEPTIN (AC→TH)

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

^c Test de Mantel-Haenszel-stratifié

^d n.s. = non significatif

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



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

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

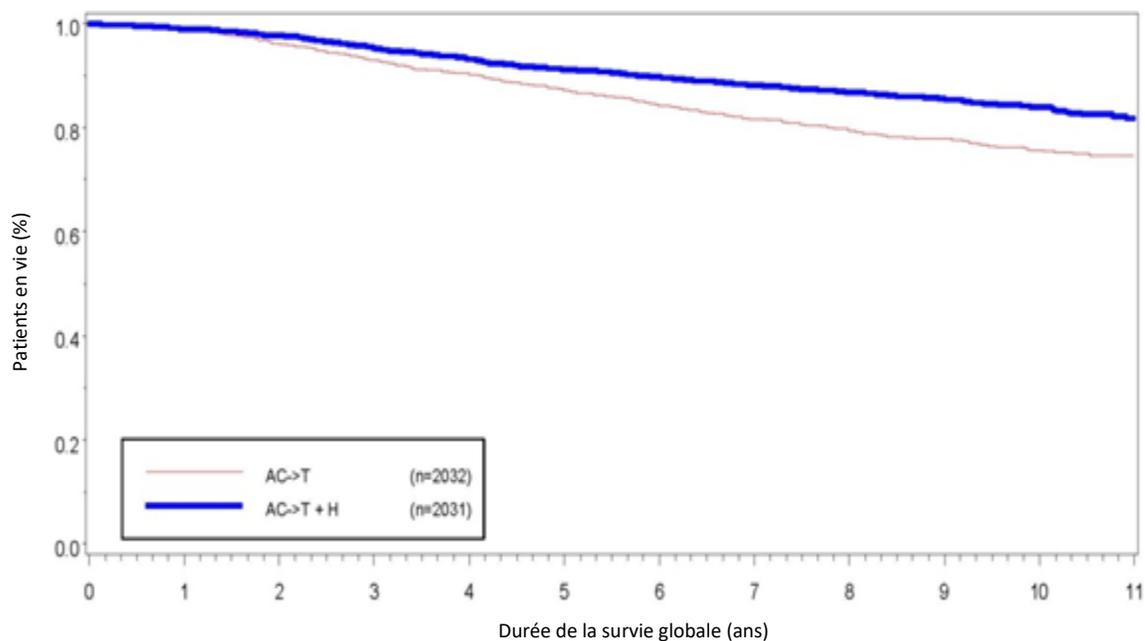
Les résultats finaux quant à la SG de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sont résumés au Tableau 31.

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

	AC→T ^a n = 2032	AC→T+HERCEPTIN ^a n = 2031		
	N ^{bre} avec manifestation	N ^{bre} avec manifestation	RRI (IC à 95,1 %)	valeur p
Survie globale	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	0,64 (0,55–0,74)	< 0,0001

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

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



Nombre de patients à risque

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

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

BCIRG-006

Dans l'étude BCIRG006, les patients étaient répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir la doxorubicine et le cyclophosphamide suivis du docétaxel (AC→T), la doxorubicine et le cyclophosphamide suivi du

docétaxel plus HERCEPTIN (AC→TH) ou le docétaxel et le carboplatine plus HERCEPTIN (TCH). HERCEPTIN était administré une fois par semaine (dose initiale de 4 mg/kg suivie d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg) en concomitance avec soit T soit TC, puis toutes les 3 semaines (6 mg/kg) en monothérapie pendant un total de 52 semaines.

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

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

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

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

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

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

Tableau 32				
Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG006 AC→T vs AC→TH				
Paramètre	AC→T (N = 1073)	AC→TH (N = 1074)	Valeur p vs AC→T (Mantel- Haenszel)	Rapport des risques instantanés vs AC→T** (IC à 95 %)
Survie sans maladie Nombre de patients ayant présenté la manifestation	195	134	< 0,0001	0,61 (0,44 - 0,85)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patients ayant présenté la manifestation	80	49	***	0,58 (0,40 - 0,83)

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

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

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

***Critère d'évaluation secondaire

Tableau 33				
Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG006 AC→T vs TCH				
Paramètre	AC→T (N = 1073)	AC→TH (N = 1074)	Valeur p vs AC→T (Mantel- Haenszel-)	Risque relatif vs AC→T** (IC à 95 %)
Survie sans maladie Nombre de patients ayant présenté la manifestation	195	145	0,0003	0,67 (0,49 - 0,92)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patients ayant présenté la manifestation	80	56	***	0,66 (0,47 - 0,93)

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

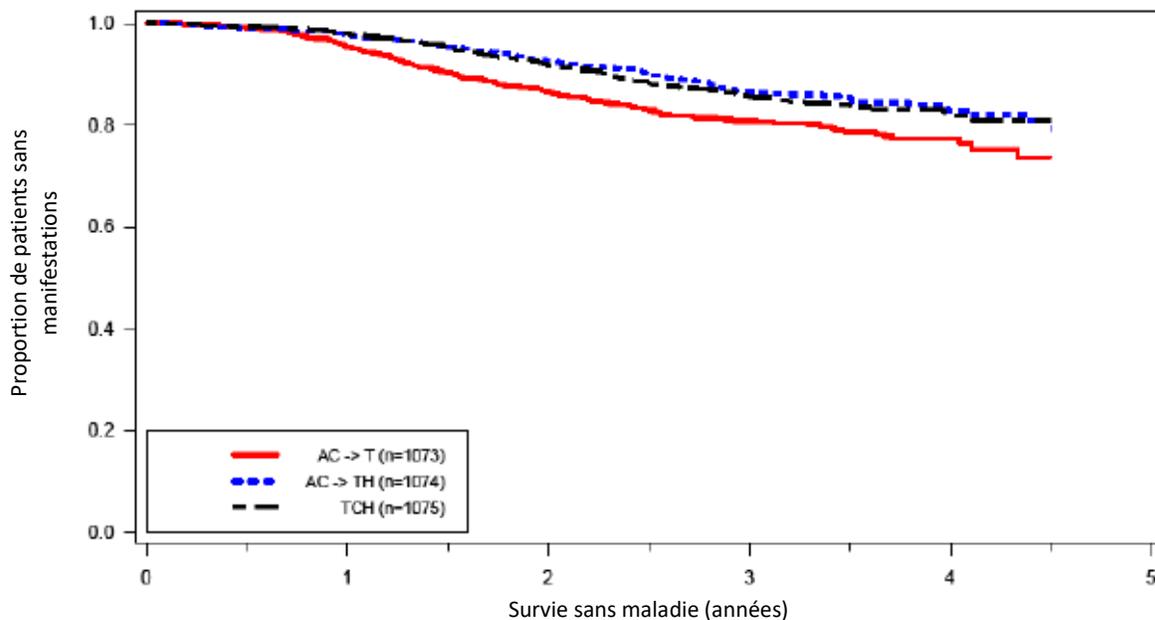
*L'intervalle de confiance à 95 % est l'intervalle de confiance répété (ICR), ajusté en fonction des diverses analyses intérimaires.

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

***Critère d'évaluation secondaire

Figure 7

Durée de la survie sans maladie chez les patients de l'étude BCIRG-006



Nombre de patients à risque		Survie sans maladie (années)				
AC->T	1073	971	801	415	103	
AC->TH	1074	1023	885	457	126	
TCH	1075	1016	876	447	126	

AC->T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel

AC->TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel plus trastuzumab

TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab

Cancer du sein métastatique (CSM)

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

antérieur (chimiothérapie adjuvante, chimiothérapie myéloablative, radiothérapie) et intervalle sans maladie plus court.

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

Les résultats de l'étude sont présentés au Tableau 34.

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

^aAC = anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) et cyclophosphamide

^bSelon un comité indépendant d'évaluation de la réponse

^cMéthode de Kaplan-Meier

IC = intervalle de confiance

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

Pour plus de renseignements sur les études cliniques portant sur HERCEPTIN (trastuzumab) en

association avec le pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter la monographie du pertuzumab.

Cancer gastrique métastatique

Étude ToGA (BO18255)

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

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

Tableau 35		
Résumé des données démographiques		
	FP/cisplatine N = 290	Trastuzumab/FP/cisplatine (H+FP) N = 294
Sexe		
Homme	218 (75 %)	226 (77 %)
Femme	72 (25 %)	68 (23 %)
Race		
Noire	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Blanche	105 (36 %)	115 (39 %)
Orientale	158 (54 %)	151 (51 %)
Autre	25 (9 %)	27 (9 %)
Âge (ans)		
moyen	58,5	59,4
ÉT	11,22	10,75
Médian	59,0	61,0
Min.-Max.	21-82	23-83
Poids (kg)		
Moyen	63,17	62,08
ÉT	13,034	12,594
Médian	60,30	61,45
Min.-Max.	28,0-105,0	35,0-110,0
Taille (cm)		
Moyenne	166,4	166,3
É.-T.	8,85	8,26
Médiane	167,0	166,0
Min.-Max.	128-190	146-198

Les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ToGA (BO18255) sont résumés au Tableau 35, au Tableau 36 et au Tableau 37. Les patients recrutés pour l'étude étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique HER2-positif inopérable au stade localement avancé ou récurrent ou métastatique n'ayant jamais été traités auparavant et non candidats au traitement curatif. Le principal

critère d'évaluation était la survie globale, définie comme le délai entre la date de la randomisation et le décès toutes causes confondues. Au moment de l'analyse, un total de 349 patients randomisés étaient décédés : 182 patients (62,8 %) dans le groupe témoin et 167 (56,8 %) dans le groupe de traitement. La majorité des décès étaient attribuables à des manifestations liées au cancer sous-jacent.

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

Un an après la date limite de collecte des données cliniques pour la deuxième analyse préliminaire des données définitives de l'efficacité et de l'innocuité, une mise à jour de l'analyse de la survie globale a montré que 446 patients étaient décédés : 225 patients (78 %) du groupe témoin et 221 (75 %) du groupe de traitement. La majorité des décès étaient attribuables à des manifestations liées au cancer sous-jacent. La durée de survie médiane était de 11,7 mois avec le schéma capécitabine/5-FU et cisplatine et de 13,1 mois avec le schéma HERCEPTIN + capécitabine/5-FU et cisplatine. Le risque de décès était réduit de 20 % (RRI de 0,80; IC répété [0,661-0,978]) chez les patients du groupe HERCEPTIN, comparativement à ceux du groupe capécitabine/5-FU et cisplatine (voir le Tableau 36 et la Figure 8).

Tableau 36				
Résumé des résultats de la survie globale dans l'étude ToGA (BO18255)				
(série complète d'analyses)				
Analyse	Survie globale, Nombre médian de mois		RRI IC***	valeur p
	FP N = 290	(H+FP) N = 294		
2 ^e analyse préliminaire de l'efficacité et de l'innocuité*	11,1	13,8	0,74 (0,573, 0,950)	0,0046
Mise à jour de l'analyse de la SG**	11,7	13,1	0,80 (0,661, 0,978)	0,0215

FP = fluoropyrimidine/cisplatine

H+FP = HERCEPTIN + fluoropyrimidine/cisplatine

*Les résultats de la SG présentés à la première ligne du tableau 36 sont les résultats de la deuxième analyse préliminaire des données de l'efficacité (date limite de collecte des données cliniques : 7 janvier 2009). Les résultats de la SG examinés par le comité indépendant de surveillance des données (CISD) pour la deuxième analyse préliminaire basés sur 348 décès avaient dépassé la limite statistique définie au préalable de 0,0188 ($p = 0,0048$) et étaient le résultat définitif de l'étude ToGA (BO18255).

**Les résultats de la SG présentés à la deuxième ligne du tableau 36 sont les résultats de la mise à jour de l'analyse de la SG après la date limite de collecte des données pour la deuxième analyse préliminaire des données définitives de l'efficacité et de l'innocuité.

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

Un total de 233 patients [40 %] avaient reçu des traitements antérieurs contre le cancer gastrique, notamment une chimiothérapie adjuvante, une radiothérapie ou une chirurgie : 130 patients [44 %] du groupe FP + H et 103 patients [36 %] du groupe FP. Au total, 351 patients [60 %] n'avaient pas reçu de traitement antérieur contre le cancer gastrique : 164 patients [56 %] du groupe FP + H et 187 patients [64 %] du groupe FP (voir Tableau 38).

Tableau 38							
Analyse de la survie globale en fonction du traitement antérieur du cancer gastrique (série complète d'analyses)							
	FP			H+FP			Rapport des risques instantanés ^a (IC à 95 %)
	Patients par groupe	Manifestations	SG médiane (mois)	Patients par groupe	Manifestations	SG médiane (mois)	
Tous	290	182	11,1	294	167	13,8	0,74 (0,60, 0,91)
Traitement antérieur du cancer gastrique							
Non	187	123	10,2	164	101	12,6	0,67 (0,51, 0,88)
Oui	103	59	13,5	130	66	14,6	0,88 (0,62, 1,25)

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

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

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

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

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

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

Les études de pontage effectuées chez le singe en vue d'évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique du trastuzumab obtenu par optimisation du processus de fabrication, incluant un changement de lignée

cellulaire (passage de H2 à H13), n'ont révélé aucun signe de toxicité aiguë ni de modification du profil pharmacocinétique chez le singe. Le trastuzumab provenant d'une optimisation subséquente du processus de fabrication et d'un changement de formulation (lyophilisation) avait un profil pharmacocinétique semblable chez le singe et n'a pas eu d'effet sur les paramètres d'innocuité.

Les résultats des études sur la toxicité aiguë portant sur le trastuzumab sont résumés au Tableau 39 et au Tableau 40.

Tableau 39 : Sommaire des études non cliniques sur la toxicité aiguë du trastuzumab

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

Tableau 40 : Sommaire des études non cliniques sur la toxicité aiguë du trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/ souche	Nombre/sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	N° de lot	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
							Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
95-490-1450 ^c	Toxicité aiguë	Singe/rhésus	6/F	i.v.	1,5	M4-RD494	0,8x	ND	11 semaines
	Dose unique (BPL)				1,5	C9807AX	0,8x	ND	

Note : Cette étude croisée a été réalisée dans le but d'obtenir des échantillons de sérum des singes rhésus à la suite d'injections bolus i.v. uniques du trastuzumab sous forme de préparation liquide unidosé et du trastuzumab sous forme de préparation lyophilisée multidose afin de comparer leur profil pharmacocinétique. Tous les animaux ont survécu et aucun signe clinique manifeste de toxicité lié au matériel d'étude n'a été observé. Par ailleurs, il n'y a eu aucune différence significative sur le plan statistique et aucune différence notable entre les deux groupes pouvant être attribuées à la différence de formulation.

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

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

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

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

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

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

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

Les résultats des études sur la toxicité de doses multiples de trastuzumab sont résumés au Tableau 41.

Tableau 41: Sommaire des études non cliniques sur la toxicité de doses multiples de trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
91-667-1450	Doses multiples (BPL)	Singe/rhésus	4-6/M	i.v.	0	---	---	8 semaines
			4-6/F		2,35	2,4x	2x	
					11,75	12x	11x	
					23,5	24x	21x	
<p>Note : Les injections de trastuzumab sous forme de bolus i.v. à des doses atteignant 23,5 mg/kg ont été bien tolérées quand elles ont été administrées deux fois par semaine pendant environ 4 semaines.</p>								
94-455-1450	Doses multiples (BPL)	Singe/cynomolgus	4-6/M	i.v.	0	---	---	8 mois
			4-6/F		1	0,5x	0,3x	
					5	2,5x	3x	
					25	13x	14x	
<p>Note : Les injections de trastuzumab sous forme de bolus i.v. à des doses atteignant 25 mg/kg sont bien tolérées et n'entraînent aucun signe de toxicité quand elles sont administrées à des singes cynomolgus une fois par semaine pendant environ 6 mois. Cependant, certains changements dans le tracé de l'ECG ont été notés à différents moments (voir les discussions dans la section 16 Toxicologie non clinique – Études sur la toxicité de doses multiples).</p>								
97-333-1450	Dose multiples (BPL)	Singe/cynomolgus	4-6/M	i.v.	0	---	---	5 mois
			4-6/F		1	1x	ND	
					5	5x	ND	
					25	25x	ND	
<p>Note : Selon l'évaluation préliminaire des résultats de cette étude, l'administration du trastuzumab n'a provoqué aucune réaction indésirable apparente chez les singes mâles et femelles jusqu'à concurrence de 25 mg/kg.</p>								

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

Génotoxicité : le trastuzumab n'a été associé à aucun signe d'effet mutagène dans le test du micronoyau chez la souris, le test de mutation bactérienne et le test d'aberrations chromosomiques utilisant des lymphocytes humains. Ces études sont abrégées au Tableau 42.

Tableau 42 : Sommaire des études non cliniques sur le pouvoir mutagène du trastuzumab

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

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

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

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

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

Lorsque le trastuzumab a été administré au cours de l'organogenèse, les concentrations sériques chez les fœtus correspondaient à 10-19 % des taux chez les mères. L'administration durant le dernier trimestre de la gestation a entraîné des concentrations sériques de trastuzumab chez les fœtus équivalant à environ 33 % des taux chez les mères. La différence entre les concentrations sériques fœtales de trastuzumab obtenues au début de la gestation et celles observées à la fin de la gestation peut être attribuable à l'intervalle entre l'administration du trastuzumab et le prélèvement des échantillons de sang chez les mères et les fœtus (les spécimens ont été prélevés 50 jours après la dernière injection de trastuzumab dans l'étude sur le début de la gestation, et 2 jours après la dernière injection de trastuzumab dans l'étude sur la fin de la gestation). Toutefois, l'augmentation du rapport entre le taux sérique fœtal et le taux sérique maternel concorde avec le fait que la vitesse du transfert placentaire des immunoglobulines augmente à mesure que la gestation progresse chez les primates, humains et non humains. Le taux de trastuzumab dans le lait des guenons en lactation était relativement faible par rapport à la concentration dans le sérum. Le trastuzumab décelé dans le lait des guenons allaitantes n'a aucunement influé sur la croissance et le développement des petits de la naissance à l'âge d'un mois, moment où l'étude a pris fin. Les études sur la reproduction portant sur le trastuzumab sont résumées au Tableau 43.

Tableau 43 : Sommaire des études non cliniques sur les effets du trastuzumab sur la reproduction

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

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

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

Toxicologie particulière : le trastuzumab a fait l'objet d'études toxicologiques spéciales portant sur les aspects suivants : réactivité croisée au niveau des tissus humains et des tissus de singe, immunogénicité, interactions médicamenteuses, tolérance locale, pouvoir hémolytique et compatibilité avec le sang *in vitro* et effets toxiques généraux chez la souris avec le tréhalose comme ingrédient de la formulation. Les détails de ces études sont présentés au Tableau 44, au Tableau 45 et au Tableau 46.

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

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

Tableau 44 : Sommaire des études spéciales non cliniques sur la toxicité du trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexe / groupe	Voie d'admin.	Dose	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
91-663-1450	Réactivité croisée tissulaire (BPL)	Tissu humain	ND	ND	2,5 mcg/ml	0,02 ^a	ND	ND
					50 mcg/ml	0,04 ^a	ND	
<p>Note : L'anticorps humanisé trastuzumab reconnaît un antigène qui a une distribution limitée dans les cellules épithéliales et les carcinomes. L'anticorps murin muMab 4D5 réagit dans les tissus normaux de façon analogue au trastuzumab. Les différences de coloration reflètent peut-être les méthodes utilisées pour détecter ces deux anticorps. Les profils d'immunoréactivité observés dans les tumeurs humaines sont presque identiques pour les deux anticorps.</p>								
91-686-1450	Réactivité croisée tissulaire (BPL)	Tissu de singe rhésus	ND	ND	2,5 mg/ml	20 ^a	ND	ND
					0,79 mg/ml	6 ^a	ND	
<p>Note : L'anticorps muMab 4D5 reconnaît un antigène dans les cellules nerveuses et les cellules épithéliales de plusieurs tissus normaux. La coloration obtenue avec le trastuzumab humanisé a affiché une distribution semblable mais n'était pas toujours constante et était moins intense. Les différences de coloration observées entre le trastuzumab et le muMab 4D5 sont peut-être attribuables aux méthodes différentes de détection des deux anticorps. Les résultats ont indiqué que le singe rhésus exprime un antigène qui est reconnu par les anticorps monoclonaux anti-p185^{HER2}.</p>								
92-458-1450 ^b	Immunogénicité Doses multiples (BPL)	Singe/cynomolgus	3/F	i.v.	5,0	2,5 x	2,9 x	6 mois
					5,0	2,5 x	2,5 x	
					5,0	2,5 x	1,9 x	
					5,0	2,5 x	1,0 x	
<p>Note : L'administration hebdomadaire de 5,0 mg/ml de trastuzumab, de trastuzumab (mutant glutamine forte teneur), de trastuzumab (mutant glutamine faible teneur), de trastuzumab (mutant arginine) et de muMab 4D5 à des singes cynomolgus a été bien tolérée. Le trastuzumab, le trastuzumab (mutant glutamine forte teneur), le trastuzumab (mutant glutamine faible teneur) et le trastuzumab (mutant arginine) se sont révélés non immunogènes selon la pharmacocinétique anticipée et l'absence de réponse anticorps, tandis que le muMab 4D5 a été jugé immunogène chez le singe cynomolgus.</p>								
93-446-1450 ^c	Immunogénicité Étude de suivi (BPL)	Singe/cynomolgus	3/F	i.v.	5,0	2,5x	ND	2 semaines
					5,0	2,5x	ND	
<p>Note : La provocation par une dose intraveineuse de 5,0 mg/kg de trastuzumab (mutant glutamine forte teneur) ou de trastuzumab (mutant glutamine faible teneur) a été bien tolérée et n'a pas eu d'effet immunogène, d'après la formation d'anticorps chez les guenons cynomolgus.</p>								

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

No de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
94-241-1450	Interactions médicamenteuses Doses uniques (BPL)	Singe/cynomolgus	3/F	i.v.	1,5	0,8x	ND	3 semaines
<p>Note : Une injection intraveineuse unique de trastuzumab sous forme liquide (à des doses quasi équivalentes à la dose clinique administrée à l'humain, à poids égal), seul, en association avec Adriamycin® ou Taxol®, ou 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	--- 1x	--- ND	7 jours
<p>Note : Les formulations du matériel d'étude et des excipients ne sont pas considérées comme des irritants locaux après une seule injection bolus i.v. chez le lapin.</p>								
95-502-1450	Tolérance locale aiguë (BPL)	Lapin/Hra: (NZW) SPF		i.v. i.v. s.c. s.c.	0 5 mg/ml 50 mg/ml 100 mg/ml	--- 1x 9,5x 19x	--- ND ND ND	7 jours
<p>Note : L'administration de trastuzumab en une seule injection bolus i.v. après reconstitution avec de l'alcool benzylique à 1,1 % et dilution avec une solution salée jusqu'à une concentration de 5 mg/ml, ou en une seule injection sous-cutanée après reconstitution avec de l'alcool benzylique à 1,1 % jusqu'à une concentration de 100 mg/ml ou après dilution avec une solution salée pour obtenir une concentration de 50 mg/ml, est bien tolérée chez le lapin et n'entraîne aucun signe d'irritation locale attribuable au matériel d'étude.</p>								
91-668-1450	Pouvoir hémolytique et compatibilité sanguine (BPL)	Sang et plasma de singes rhésus et d'humains	ND	ND	4,7 mg/ml	38x ^a	ND	ND
<p>Note : Le trastuzumab (à une concentration de 4,7 mg/ml) et l'excipient n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes humains ou simiens et étaient compatibles avec le sérum et le plasma de l'humain et du singe rhésus.</p>								

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

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

Cytoxan est une marque déposée de Mead Johnson & Company.

Tableau 46 : Sommaire des études spéciales non cliniques sur la toxicité du trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
95-501-1450	Pouvoir hémolytique et compatibilité sanguine (BPL)	Sang et plasma de singes rhésus et d'humains	ND	ND	5 mg/ml	41x ^a	ND	ND
<p>Note : Le trastuzumab (à une concentration de 5 mg/ml) et l'excipient (dilué à une concentration équivalant à 5 mg/ml de trastuzumab) n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes humains ou simiens et sont compatibles avec le sérum et le plasma de l'humain et du singe rhésus.</p>								
96-014-1450	Doses multiples (BPL)	Souris/Crl: CD1 [®] (ICR)BRVAF/ Plus [®]	10/M 10/F	i.v.	0	---	-	2 semaines
					10	35x ^d	ND	
					100	350x ^d	ND	
					1000	3500x ^d	ND	
<p>Note : L'administration intraveineuse quotidienne de tréhalose pendant 2 semaines a été bien tolérée et n'a produit aucun effet indésirable à des doses jusqu'à concurrence de 1000 mg/kg chez les souris mâles et femelles.</p>								

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

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

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

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

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

[®] Marques déposées de leur détenteur respectif

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **HERCEPTIN**[®]

CANCER DU SEIN

trastuzumab pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **HERCEPTIN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **HERCEPTIN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- **Erreur de médication**

Il existe un risque d'erreur de médication pour **HERCEPTIN** (trastuzumab) et le trastuzumab emtansine ou le trastuzumab deruxtecan. Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose recommandée de **HERCEPTIN** (trastuzumab) est administrée et NON celle de trastuzumab emtansine ou de trastuzumab deruxtecan.

- **Cardiotoxicité (dommages au cœur)**

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

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

- **Réactions à la perfusion; 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 **HERCEPTIN** ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion de **HERCEPTIN** 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, un gonflement, des problèmes pulmonaires, une inflammation des poumons ou un essoufflement grave, votre médecin peut devoir arrêter définitivement votre traitement par **HERCEPTIN**.

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

HERCEPTIN 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 concevoir doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces durant le traitement par HERCEPTIN et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement. Les femmes traitées par HERCEPTIN qui allaitent doivent arrêter d'allaiter ou de prendre HERCEPTIN.

À quoi sert HERCEPTIN

- HERCEPTIN est un médicament contre le cancer, qui doit être prescrit par un médecin.
- Les patients dont les cellules tumorales du cancer du sein produisent de grandes quantités de la protéine HER2 peuvent prendre HERCEPTIN
- HERCEPTIN est utilisé chez certains patients atteints de cancer du sein au stade précoce après une chirurgie et une chimiothérapie OU après une chirurgie et une chimiothérapie à base de taxane, ainsi que chez les patients dont le cancer du sein s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps.
- HERCEPTIN 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 HERCEPTIN, vous devrez aussi lire les feuillets de renseignements sur ces médicaments.
- HERCEPTIN est aussi approuvé pour le traitement du cancer gastrique (les renseignements destinés aux patient·e·s sur l'utilisation de HERCEPTIN dans le traitement du cancer gastrique sont fournis sur un feuillet distinct).

Comment fonctionne HERCEPTIN

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

Les ingrédients de HERCEPTIN. sont :

Ingrédients médicinaux : trastuzumab

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

HERCEPTIN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

HERCEPTIN est une poudre stérile qui est reconstituée et administrée par voie intraveineuse (i.v.). Chaque fiole à usage unique de HERCEPTIN contient 440 mg de trastuzumab.

N'utilisez pas HERCEPTIN dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser HERCEPTIN, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

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

Autres mises en garde

- HERCEPTIN 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 HERCEPTIN. Si vous présentez des effets indésirables liés à l'administration de HERCEPTIN (comme une démangeaison, 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 toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

HERCEPTIN n'a pas fait l'objet d'études formelles sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Des interactions importantes avec d'autres médicaments n'ont pas été observées durant les études cliniques sur HERCEPTIN.

Comment utiliser HERCEPTIN

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

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose recommandée de HERCEPTIN (trastuzumab) est administrée et NON celle de trastuzumab emtansine ou de trastuzumab deruxtecan.

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

Si vous êtes allergique à l'alcool benzylique, la poudre HERCEPTIN devrait être mélangée avec de l'eau stérile.

Dose habituelle

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

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

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

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

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de HERCEPTIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Pour plus de renseignements sur le risque de surdose de trastuzumab emtansine ou de trastuzumab deruxtecan en raison d'une erreur de médication, veuillez consulter leurs monographies respectives.

Dose oubliée

Si vous sautez une dose de HERCEPTIN, votre médecin vous dira quand vous recevrez votre prochaine perfusion de HERCEPTIN.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de HERCEPTIN

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

Certains effets indésirables apparaissent durant la première perfusion ou peu après. Ces effets sont habituellement de courte durée, mais ils peuvent nécessiter un traitement. Il est possible que la

perfusion soit interrompue et reprise, ou qu'elle soit administrée pendant une période de temps plus longue.

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

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

La prise de certains médicaments avant la perfusion suivante de HERCEPTIN peut prévenir ces effets indésirables.

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

Voici des effets indésirables moins fréquents :

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

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

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

- essoufflement;
- augmentation de la toux;
- enflure des jambes à cause d'une rétention d'eau;
- diarrhée – quatre selles plus que d'habitude par jour ou une diarrhée quelconque la nuit;
- symptômes d'une infection, entre autres :
 - fièvre – une température de 38 °C ou plus,
 - mal de gorge,
 - toux,
 - rougeur ou enflure quelconques,

- douleur quand vous urinez,
- symptômes d'une réaction allergique, entre autres :
 - resserrement de la gorge,
 - enflure des lèvres et de la langue,
 - urticaire,
 - éruptions cutanées,
 - étourdissements,
 - battements cardiaques rapides.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Diarrhée : quatre selles plus que d'habitude par jour ou diarrhée quelconque la nuit		✓	
Fréquent			
Problèmes cardiaques : essoufflement, rétention d'eau (enflure des jambes)		✓	
Anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) : essoufflement, battements cardiaques rapides, étourdissements, sensation de tête légère		✓	
Une baisse du nombre de globules blancs peut augmenter le risque d'infection : fièvre (température de plus de 38 °C ou 101 °F), frissons, mal de gorge, toux, rougeur ou enflure quelconques, douleur quand vous urinez		✓	
Problèmes pulmonaires : 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 à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation

- La pharmacie de l'hôpital conservera HERCEPTIN au réfrigérateur. HERCEPTIN peut être à la température ambiante pendant la perfusion.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur HERCEPTIN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant [www.rochecanada.com] ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-762-4388.

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

Date d'approbation : 2025-05-02

© 1998–2025, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

HERCEPTIN® est une marque déposée de Genentech, Inc., utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



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

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **HERCEPTIN**[®]

CANCER GASTRIQUE

trastuzumab pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **HERCEPTIN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **HERCEPTIN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- **Erreur de médication**

Il existe un risque d'erreur de médication pour **HERCEPTIN** (trastuzumab) et le trastuzumab emtansine ou le trastuzumab deruxtecan. Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose recommandée de **HERCEPTIN** (trastuzumab) est administrée et NON celle de trastuzumab emtansine ou de trastuzumab deruxtecan.

- **Cardiotoxicité (dommages au cœur)**

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

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

- **Réactions à la perfusion; 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 **HERCEPTIN** ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion de **HERCEPTIN** 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, un gonflement, des problèmes pulmonaires, une inflammation des poumons ou un essoufflement grave, votre médecin peut devoir arrêter définitivement votre traitement par **HERCEPTIN**.

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

HERCEPTIN 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 concevoir doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces durant le traitement par HERCEPTIN et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement. Les femmes traitées par HERCEPTIN qui allaitent doivent arrêter d'allaiter ou de prendre HERCEPTIN.

À quoi sert HERCEPTIN

- HERCEPTIN est un médicament contre le cancer, qui doit être prescrit par un médecin.
- Les patients dont les cellules tumorales gastriques produisent de grandes quantités de la protéine HER2 peuvent prendre HERCEPTIN.
- HERCEPTIN est utilisé pour ralentir la croissance de cellules spécifiques du cancer gastrique qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps qui produisent des quantités importantes de protéine HER2.
- HERCEPTIN est utilisé en association avec une chimiothérapie (capécitabine ou 5-fluorouracile intraveineux et en association avec le cisplatine) pour le traitement du cancer gastrique qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps chez les patients qui n'ont pas encore reçu de traitement anticancéreux contre leur maladie.
- Si votre médecin vous a prescrit le pertuzumab et le docétaxel, un agent de chimiothérapie, en association avec HERCEPTIN, vous devrez aussi lire les feuillets de renseignements sur ces médicaments.
- HERCEPTIN est aussi approuvé pour le traitement du sein (les renseignements destinés aux patient·e·s sur l'utilisation de HERCEPTIN dans le traitement du cancer du sein sont fournis sur un feuillet distinct).

Comment fonctionne HERCEPTIN

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

Les ingrédients de HERCEPTIN sont :

Ingrédients médicinaux : trastuzumab

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-histidine, dihydrate d' α,α -tréhalose, L-histidine et

polysorbate 20. L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec HERCEPTIN contient de l'alcool benzylique.

HERCEPTIN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

HERCEPTIN est une poudre stérile qui est reconstituée et administrée par voie intraveineuse (i.v.). Chaque fiole à usage unique de HERCEPTIN contient 440 mg de trastuzumab.

N'utilisez pas HERCEPTIN dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser HERCEPTIN, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà mal réagi à HERCEPTIN, à l'alcool benzylique ou à l'un des ingrédients inactifs.
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments et à des colorants.
- si vous prenez d'autres médicaments, qu'ils aient été prescrits par votre médecin ou non.
- si vous êtes atteint d'une autre maladie, comme un problème cardiaque, une maladie cardiaque, un problème respiratoire ou une maladie pulmonaire;
- si vous êtes enceinte, 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 HERCEPTIN.
- si vous avez de la difficulté à respirer au repos.

Autres mises en garde

- HERCEPTIN 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 HERCEPTIN. Si vous présentez des effets indésirables liés à l'administration de HERCEPTIN (comme une démangeaison, 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 toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

HERCEPTIN n'a pas fait l'objet d'études formelles sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Des interactions importantes avec d'autres médicaments n'ont pas été observées durant les études cliniques sur HERCEPTIN.

Comment utiliser HERCEPTIN

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

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose recommandée de HERCEPTIN (trastuzumab) est administrée et NON celle de trastuzumab emtansine ou de trastuzumab deruxtecan.

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

Si vous êtes allergique à l'alcool benzylique, la poudre HERCEPTIN devrait être mélangée avec de l'eau stérile.

Dose habituelle

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

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

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

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

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de HERCEPTIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Pour plus de renseignements sur le risque de surdose de trastuzumab emtansine ou de trastuzumab deruxtecan en raison d'une erreur de médication, veuillez consulter leurs monographies respectives.

Dose oubliée

Si vous sautez une dose de HERCEPTIN, votre médecin vous dira quand vous recevrez votre prochaine perfusion de HERCEPTIN.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de HERCEPTIN

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

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

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

- démangeaisons,
- respiration sifflante,
- étourdissements,

- battements de cœur rapides.

La prise de certains médicaments avant la perfusion suivante de HERCEPTIN peut prévenir ces effets indésirables.

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

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

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

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

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Problèmes gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, difficulté à avaler		✓	
Troubles sanguins : baisse du nombre de globules blancs entraînant un risque accru d'infection; fièvre.		✓	
Infections (infection des poumons [(pneumonie)] : symptômes de rhume suivis d'une forte fièvre.		✓	
Troubles généraux : fièvre		✓	
Troubles métaboliques : anorexie		✓	
Problèmes rénaux (incapacité des reins à fonctionner correctement) : diminution de la production d'urine normale, rétention des liquides, provoquant un gonflement de vos jambes, de vos chevilles ou de vos pieds, somnolence, essoufflement, fatigue.		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation

- La pharmacie de l'hôpital conservera HERCEPTIN au réfrigérateur. HERCEPTIN peut être à la température ambiante pendant la perfusion.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur HERCEPTIN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant [www.rochecanada.com] ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-762-4388.

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

Date d'approbation : 2025-05-02

© 1998–2025, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

HERCEPTIN® est une marque déposée de Genentech, Inc., utilisée sous licence. Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



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