

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrOGIVRI^{MD}

(trastuzumab)

Poudre stérile uniquement pour perfusion intraveineuse

150 mg de trastuzumab / fiole

440 mg de trastuzumab / fiole

Norme pharmaceutique reconnue

Antinéoplasique

Fabriqué par :
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN Ireland D13 R20R

Date d'approbation initiale :
le 3 mai 2019

Distribué par :
Accuristix
Vaughan, ON L4H 3C5

Date de révision ::
le 15 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273500

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et administration	06/2022
1 Indications, 2 Contre-indications, 4 Posologie et Administration, 6 Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement, 7 Mises en garde et précautions, 8 Effets indésirables, 9 Interactions médicamenteuses, 14 Essais cliniques Essais cliniques – actualisés pour l'utilisation du traitement d'association avec le pertuzumab	10/2021
8.4 Effets indésirables observées après la mise en marché Tableau actualisé selon la monographie pour Herceptin datée du 7 mai 2020	10/2021

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.3 Reconstitution	10
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée	12
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE.....	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
7.1 Populations particulières	29
7.1.1 Femmes enceintes	29
7.1.2 Allaitement	30
7.1.3 Enfants	30
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)	30
8 EFFETS INDÉSIRABLES	31
8.1 Aperçu des effets indésirables	31
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	31
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	77
8.4 Effets indésirables observées après la mise en marché	82

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	83
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	83
9.4	Interactions médicament-médicament.....	83
9.5	Interactions médicament-aliment.....	84
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	84
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	84
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	84
10.1	Mode d'action	84
10.2	Pharmacocinétique	85
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	86
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	87
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	88
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	88
14	ESSAIS CLINIQUES	89
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	89
14.2	Études comparatives de biodisponibilité.....	91
14.2.1	Pharmacocinétique	91
14.2.2	Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité	92
14.3	Immunogénicité	93
14.4	Essais cliniques – médicament biologique de référence	93
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	112
15.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	121
15.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique	121
15.1.2	Toxicologie comparative	121
16	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	123
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT	124
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT	131

OGIVRI (trastuzumab) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à HERCEPTIN^{MD}.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

OGIVRI (trastuzumab) est indiqué dans le traitement du :

Cancer du sein au stade précoce

OGIVRI (trastuzumab) 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 le trastuzumab dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, d'après le système de classification TNM (tumeur, atteinte ganglionnaire, métastases), veuillez consulter la section [14.4 ESSAIS CLINIQUES – médicament biologique de référence](#).

D'après l'analyse des données de l'essai HERA, le bienfait du traitement adjuvant par le trastuzumab chez les 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)

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

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

OGIVRI 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 d'OGIVRI en association avec le pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter la monographie de pertuzumab.

Cancer gastrique métastatique

OGIVRI, 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 oeso-gastrique métastatique, HER2-positif, n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux préalable pour leur maladie métastatique.

OGIVRI 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 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- OGIVRI (trastuzumab) est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE](#).
- Avant d'administrer OGIVRI en association avec le pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Il existe un risque d'erreur de médication pour OGIVRI (trastuzumab) et KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine). 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 OGIVRI (trastuzumab) et non KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine). L'ordonnance d'OGIVRI doit indiquer à la fois sa marque et sa dénomination commune (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)).

Cardiotoxicité

L'administration d'OGIVRI (trastuzumab) peut entraîner une dysfonction ventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive. Dans le cas du traitement adjuvant, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée avec le trastuzumab et une chimiothérapie qu'avec la

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

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

Réactions liées à la perfusion; toxicité pulmonaire

L'administration d'OGIVRI 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 d'OGIVRI ou dans les 24 heures ayant suivi la fin de la perfusion. Il y a lieu d'arrêter la perfusion d'OGIVRI 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 le trastuzumab 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 embryofœtale

L'exposition à OGIVRI 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, Populations particulières, Femmes enceintes](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La préparation intraveineuse de trastuzumab n'est pas destinée à l'administration sous-cutanée et devrait être administrée uniquement par perfusion intraveineuse. Si on doit utiliser une autre voie d'administration, il convient de choisir d'autres produits de trastuzumab qui offrent une telle option.

4.1 Considérations posologiques

Il existe un risque d'erreur de médication pour OGIVRI (trastuzumab) et KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine). 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 OGIVRI (trastuzumab) et non KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine). En outre, s'assurer que la dose recommandée de OGIVRI (trastuzumab) est administrée (voir la section [4 Dose recommandée et modification posologique](#)).

L'ordonnance d'OGIVRI doit indiquer à la fois sa marque et sa dénomination commune. Ne pas substituer OGIVRI à KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine ni l'inverse.

Avant d'administrer OGIVRI 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.

La perfusion intraveineuse de trastuzumab doit être administrée par un professionnel de la santé préparé à prendre en charge des réactions anaphylactiques et un kit d'urgence doit être disponible.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Cancer du sein au stade précoce

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

Administration hebdomadaire : Pour le schéma hebdomadaire, la dose d'attaque recommandée d'OGIVRI est de 4 mg/kg, suivie de 2 mg/kg toutes les semaines. Voir la section [14.4 ESSAIS CLINIQUES - médicament biologique de référence](#).

Cancer du sein métastatique (CSM)

Administration hebdomadaire : La dose d'attaque recommandée d'OGIVRI 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. OGIVRI peut être administré en externe. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux** (voir [Préparation en vue de l'administration](#)).

Cancer gastrique métastatique

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

Durée du traitement

Les patients atteints d'un CSM ou d'un cancer gastrique métastatique doivent être traités par OGIVRI 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 cardiaque inacceptable, selon la première occurrence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). Il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement au-delà d'un an chez les patients atteints d'un CSP (voir [14.4 ESSAIS 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 d'OGIVRI peut être ralenti ou interrompu.

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

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

Tableau 1 Critères pour l'arrêt définitif du trastuzumab en cas de dysfonction cardiaque dans les études pivots sur le traitement adjuvant du cancer du sein		
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 le trastuzumab est suspendu pendant 2 cycles successifs
NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG-006	Nécessaire	Nécessaire si le trastuzumab est suspendu pendant 2 cycles consécutifs ou pendant 3 cycles intermittents; l'investigateur pouvait choisir d'arrêter définitivement 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 Trastuzumab chez les patientes 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 Trastuzumab	Continuer Trastuzumab	Arrêter Trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échocardiographie après 4 sem.
De 1 à 5 points de pourcentage sous la LIN	Continuer Trastuzumab ^b	Arrêter Trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échocardiographie après 4 sem. ^{b,c}	Arrêter Trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échocardiographie après 4 sem. ^{c,d}
≥ 6 points de pourcentage sous la LIN	Continuer Trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échocardiographie après 4 sem. ^d	Arrêter Trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échocardiographie après 4 sem. ^{c,d}	Arrêter Trastuzumab et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échocardiographie après 4 sem. ^{c,d}

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

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

^c Après deux doses suspendues, envisager l'arrêt définitif de Trastuzumab.

^d Amorcer un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et référer le cas à 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](#).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants](#)).

4.3 Reconstitution

Tableau 3 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à être ajouté au flacon	Concentration par mL
150 mg/ fiole	7.2 mL d'eau stérile pour injection	21 mg/mL
440 mg/ fiole	20 mL d'eau bactériostatique pour injection	21 mg/mL

Préparation en vue de l'administration

Observer les conditions d'asepsie. Reconstituer chaque fiole d'OGIVRI à 150 mg/fiole avec 7,2 mL d'eau stérile pour injection (non fournie), pour produire une dose unique de solution contenant 21 mg/mL de trastuzumab. Reconstituer chaque fiole d'OGIVRI à 440 mg/fiole 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 OGIVRI (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). **Les fioles d'OGIVRI qui ont été reconstituées au moyen d'eau stérile pour injection doivent être utilisées immédiatement d'un point de vue microbiologique et dans les 10 jours, tout au plus, après la reconstitution. Toute portion non utilisée doit être jetée. L'emploi d'autres solvants pour la reconstitution est à éviter.**

OGIVRI 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 d'OGIVRI la quantité nécessaire.

Reconstitution :

150 mg/fiole

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 7,2 mL d'eau bactériostatique pour injection dans la fiole contenant la poudre lyophilisée d'OGIVRI, en dirigeant le jet dans le lyophilisat.
2. Remuer délicatement la fiole d'un mouvement circulaire pour faciliter la reconstitution. **Ne pas agiter.**

440 mg/fiole

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 20 mL d'eau bactériostatique pour injection dans la fiole contenant la poudre lyophilisée d'OGIVRI, 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. Une fois reconstitué, OGIVRI produit une solution incolore à jaune pâle translucide qui ne doit présenter pratiquement aucune particule visible.

Déterminer le volume (en mL) de solution d'OGIVRI nécessaire :

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

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

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

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

Prélever le volume approprié de solution de la fiole et le verser dans un sac à perfusion contenant 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 % USP. **Ne pas utiliser une solution de dextrose (5 %)** puisque celui-ci provoque l'aggrégation 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 particules et de coloration avant l'administration. Aucune incompatibilité n'a été observée entre OGIVRI et les sacs à perfusion de chlorure de polyvinyle, de polypropylène, de polyéthylène ou de polyoléfine.

4.4 Administration

Administration hebdomadaire : OGIVRI 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 surveiller les patientes pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et pendant deux heures après le début des perfusions subséquentes pour des symptômes comme la fièvre, les frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion. Des réactions indésirables graves aux perfusions de trastuzumab – notamment dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, diminution de la saturation en oxygène et détresse respiratoire – ont été signalées dans de rares occasions (voir aussi [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'interruption ou la réduction du débit de la perfusion pourrait aider à maîtriser ces symptômes. On peut recommencer la perfusion après l'atténuation des symptômes.

Si la première perfusion est bien tolérée, on peut ensuite administrer des doses de 2 mg/kg d'OGIVRI par semaine durant 30 minutes (voir Dose recommandée et ajustement posologique). Vérifier que les

patientes ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Administration toutes les trois semaines : OGIVRI 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 surveiller les patientes pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et pendant deux heures après le début des perfusions subséquentes pour des symptômes comme la fièvre, les frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'interruption ou la réduction du débit de la perfusion pourrait aider à maîtriser ces symptômes. On peut recommencer la perfusion après l'atténuation des symptômes.

Si la première perfusion est bien tolérée, on peut ensuite administrer des doses d'entretien de 6 mg/kg d'OGIVRI durant 30 minutes, à intervalles de trois semaines (voir Dose 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 OGIVRI avec d'autres médicaments. Éviter d'administrer ou de mélanger les perfusions d'OGIVRI avec une solution de dextrose.

4.5 Dose oubliée

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

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

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

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des essais cliniques sur les humains. Des doses uniques dépassant 500 mg (10 mg/kg) n'ont pas été évaluées.

Vérifier que la dose recommandée d'OGIVRI (trastuzumab) est administrée et NON la dose de KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine). Pour plus de renseignements sur le risque de surdosage en KADCYLA^{MD} en raison d'une erreur de médication, voir la monographie de KADCYLA^{MD}.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité d'OGIVRI, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Pour perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée 150 mg de trastuzumab / fiole 440 mg de trastuzumab / fiole	L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, PEG 3350/macrogol 3350, D-sorbitol. Il contient également de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH. Remarque : L'eau stérile pour la dilution de la fiole à 150 mg n'est pas fournie. L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec le trastuzumab à 440 mg / fiole contient 1,1 % d'alcool benzylique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Composition :

OGIVRI (trastuzumab) est une poudre lyophilisée stérile, de couleur blanche à jaune pâle, sans agent de conservation, pour administration intraveineuse.

150 mg / fiole

Chaque fiole d'OGIVRI contient 150 mg de trastuzumab, 2,16 mg de L-histidine, 3,36 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 33,6 mg de PEG 3350/macrogol 3350, et 115,2 mg de D-sorbitol. OGIVRI contient également de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH. Reconstituer avec 7,2 mL d'eau stérile (non fournie) pour produire une dose unique de solution contenant 21 mg/mL de trastuzumab, à un pH d'environ 6.

440 mg / fiole

Chaque fiole d'OGIVRI contient 440 mg de trastuzumab, 6,34 mg de L-histidine, 9,9 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 98,6 mg de PEG 3350/macrogol 3350, et 337,9 mg de D-sorbitol. OGIVRI contient également de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH. 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.

Présentation :

150 mg / fiole

OGIVRI est offert sous forme de poudre stérile lyophilisée contenant 150 mg de trastuzumab par fiole scellée sous vide.

Chaque emballage contient une fiole de 150 mg d'OGIVRI.

440 mg / fiole

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

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

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

Description

OGIVRI (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), une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine-kinase intrinsèque. OGIVRI se fixe aux protéines HER2 à la surface des cellules tumorales, inhibant ainsi leur prolifération et leur survie.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré [3 «Mises en garde et précautions importantes »](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

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

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

Sélection des patientes / Tests diagnostiques

Cancer du sein au stade précoce / cancer du sein métastatique

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

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 patientes 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 patientes qui affichaient un degré de surexpression 2+ ou 3+, d'après cette méthode de coloration, étaient incluses dans l'étude, tandis que les patientes ayant un degré 0 ou 1+ étaient exclues. Plus de 70 % des patientes inscrites présentaient un degré de surexpression 3+. Les données semblent indiquer que les effets bénéfiques étaient plus marqués chez les patientes ayant un degré élevé de surexpression de HER2.

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

Les critères d'inclusion relativement à l'expression de HER2 dans les essais cliniques portant sur le cancer du sein précoce sont présentés à la section [14.4 ESSAIS CLINIQUES - médicament biologique de référence](#).

Cancer du sein au stade précoce :

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

Alcool benzylique : La présence d'alcool benzylique comme agent de conservation dans l'eau bactériostatique pour injection a été associée à des effets toxiques chez les nouveau-nés et les enfants jusqu'à l'âge de trois ans. Si on sait qu'une patiente est hypersensible à l'alcool benzylique (l'agent de conservation contenu dans l'eau bactériostatique pour injection), on reconstituera OGIVRI avec de l'eau stérile pour injection. **Utiliser immédiatement la solution d'OGIVRI reconstituée avec de l'eau stérile pour injection et jeter la fiole** (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Appareil cardiovasculaire

Cardiotoxicité : L'administration d'OGIVRI peut donner lieu à une dysfonction ventriculaire et à une insuffisance cardiaque congestive. Dans le cas du traitement du sein adjuvant, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patientes traitées par le trastuzumab et une chimiothérapie que chez celles qui ont reçu uniquement la chimiothérapie. On a observé une augmentation de l'incidence de manifestations cardiaques symptomatiques et asymptomatiques lorsque le trastuzumab était administré avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, comparativement à l'administration avec un schéma sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. L'incidence était plus nette lorsque le trastuzumab était administré de façon concomitante plutôt que séquentielle avec un taxane. En ce qui concerne le traitement du CSM, l'incidence et la gravité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patientes qui ont reçu du trastuzumab en concomitance avec des anthracyclines et le cyclophosphamide. Les données de pharmacovigilance montrent aussi que l'incidence de manifestations indésirables cardiaques était supérieure chez les patientes ayant déjà été exposées à des anthracyclines.

Étant donné que la demi-vie du trastuzumab calculée avec une méthode de pharmacocinétique de population avoisine 28,5 jours (IC à 95 % : 25,5-32,8 jours), le trastuzumab peut persister dans la circulation pendant quelques 24 semaines (extrêmes : 22-28 semaines) après l'arrêt du traitement par le trastuzumab. Comme l'administration d'une anthracycline durant cette période pourrait donner lieu à un risque accru de dysfonction cardiaque, une évaluation approfondie des risques et des avantages 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 patientes qui reçoivent OGIVRI, soit comme composante d'un traitement adjuvant soit en traitement d'un CSM surexprimant HER2 pourraient présenter des signes et des symptômes de dysfonction cardiaque tels que dyspnée, augmentation de la toux, dyspnée nocturne paroxystique, œdème périphérique, bruit de galop S₃ ou réduction de la fraction d'éjection. La dysfonction cardiaque associée au traitement par OGIVRI 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 OGIVRI. 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 OGIVRI 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 OGIVRI, 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 patientes dont la FEVG est

inférieure ou égale à 55 %. Les candidates au traitement adjuvant par OGIVRI pour un cancer du sein opérable ou métastatique, en particulier celles qui ont déjà été exposées à une anthracycline et au cyclophosphamide (AC), devraient être soumises à une évaluation cardiaque initiale approfondie, comprenant une anamnèse, un examen physique, un électrocardiogramme (ECG) et soit une échocardiographie en deux dimensions soit une ventriculographie isotopique (MUGA). Il faut bien peser les risques et les avantages avant de décider d'instaurer le traitement par OGIVRI. Les évaluations cardiaques comme celles qui ont été effectuées au départ doivent être répétées tous les trois mois pendant le traitement puis tous les six mois après l'arrêt du traitement, et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration d'OGIVRI. Chez les patientes atteintes de cancer du sein précoce qui reçoivent une chimiothérapie à base d'anthracycline, il est recommandé de poursuivre le suivi une fois par année pendant un maximum de cinq ans après la dernière administration d'OGIVRI, ou plus longtemps si l'on observe une diminution continue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Une telle surveillance peut permettre de détecter la présence d'une dysfonction cardiaque. Il pourrait être utile de surveiller plus fréquemment (p. ex., toutes les 6-8 semaines) les cas de dysfonction cardiaque asymptomatique. Lorsque la fonction ventriculaire gauche diminue constamment mais que le patient demeure asymptomatique, le médecin devrait envisager d'arrêter le traitement, 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 OGIVRI, elle doit être traitée au moyen des traitements classiques appropriés. L'interruption du traitement par OGIVRI est fortement à envisager chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive cliniquement significative. Dans les essais cliniques sur le CSM, environ les deux tiers des patientes qui présentaient une dysfonction cardiaque ont été traitées pour des symptômes cardiaques. La plupart ont répondu au traitement approprié (qui peut comprendre un ou plusieurs des agents suivants : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, β -bloquants, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ou glucosides cardiotoniques), qui comportait souvent l'arrêt du traitement par le trastuzumab. On n'a pas évalué de manière prospective si la poursuite ou la reprise du traitement par OGIVRI était sans danger pour les patientes qui avaient déjà éprouvé des effets cardiotoxiques.

Cancer du sein au stade précoce

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

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

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

- 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 important sur le plan clinique.

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

Pour les patientes atteintes de cancer du sein précoce, les évaluations cardiaques comme celles qui ont été effectuées au départ doivent être répétées tous les trois mois pendant le traitement puis tous les six mois après l'arrêt du traitement, et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration d'OGIVRI. Chez les patientes qui reçoivent une chimiothérapie à base d'anthracycline, il est recommandé de poursuivre le suivi une fois par année pendant un maximum de cinq ans après la dernière administration d'OGIVRI, 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 OGIVRI. Pour de l'information sur la poursuite ou l'abandon du traitement par OGIVRI en fonction des évaluations périodiques de la FEVG, voir le tableau 2, section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Suspension de dose, Suivi de la fonction cardiaque](#).

Essai HERA

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

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

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

Essai HERA	Observation n (%)	Trastuzumab n (%)
------------	----------------------	----------------------

	N=1 708	N=1 678
Principal critère d'évaluation cardiaque	1 (0,1 %)	10 (0,6 %)
Critère d'évaluation cardiaque secondaire	9 (0,5 %)	51 (3,0 %)
« Critères d'évaluation cardiaque » totaux	10 (0,6 %)	61 (3,6 %)

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

Essai HERA	Observation n (%) N=1 744	Trastuzumab Traitement d'un an n (%) N=1 682
Principal critère d'évaluation cardiaque	2 (0,1 %)	14 (0,8 %)
Événements après 1 an	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Critère d'évaluation cardiaque secondaire	15 (0,9 %)	78 (4,6 %) (69 si on exclut les patientes ayant présenté un événement lié au principal critère d'évaluation)
Événements après 1 an	7 (0,4 %)	14 (0,8 %) (13 si on exclut les patientes ayant présenté un événement lié au principal critère d'évaluation)
« Critères d'évaluation cardiaque » totaux	17 (1,0 %)	83 (4,9 %)

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

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

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

Essai HERA	Critère d'évaluation cardiaque secondaire (excluant les patientes ayant présenté un événement lié au principal critère d'évaluation cardiaque)	
	Observation (n = 15)	Trastuzumab sur un an (n=69)
Retour à la FEVG initiale	10 (67 %)	60 (87 %)

Délai médian avant le retour à la FEVG initiale	189 jours	240 jours
Stabilisation de la FEVG	4 (27 %)	18 (26 %)

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

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 de classe III ou IV de la NYHA, confirmée par un cardiologue, et une diminution significative de la FEVG ou un décès d'origine cardiaque.

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

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

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

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

Analyse conjointe : NSABP B-31 et NCCTG N9831

Les manifestations indésirables cardiaques étaient définies dans les études B-31 et N9831 comme des manifestations cardiaques symptomatiques et des manifestations asymptomatiques liées à la FEVG. Les manifestations cardiaques symptomatiques ont été évaluées et confirmées par le comité d'examen des données cardiaques de chaque étude, et comprenaient la survenue d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique (avec des observations objectives et la confirmation par imagerie), le décès attribuable à des causes cardiaques (ICC, IM ou arythmie primaire confirmée) et le décès attribuable à une cause cardiaque probable (décès soudain sans étiologie documentée). Les manifestations asymptomatiques liées

à la FEVG étaient définies comme une diminution absolue de la FEVG $\geq 10\%$, à $< 55\%$ ou une diminution absolue de la FEVG de $\geq 5\%$ à moins de la limite inférieure de la normale (LIN) de l'établissement. Dans l'étude B-31, 15,5 % des patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie ont abandonné le traitement par le trastuzumab en raison d'une baisse asymptomatique de la FEVG (12,2 %), d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC; 2,2 %) ou d'un diagnostic de maladie cardiaque autre qu'une ICC (1,1 %); 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 patientes du groupe HER trastuzumab plus chimiothérapie que chez celles du groupe recevant la chimiothérapie seule. De l'instauration du paclitaxel à l'évaluation à six mois, à neuf mois et à dix-huit mois, la variation moyenne de la FEVG était plus prononcée dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie (-4,2 %, -5,1 % et -3,1 % pour le groupe trastuzumab + chimiothérapie, respectivement, vs - 0,5 %, -0,4 % et -0,9 % dans le groupe recevant uniquement la chimiothérapie, respectivement).

Tableau 7
Analyse conjointe : (NSABP B-31 et NCCTG N9831)
Incidence et type de manifestations cardiaques
(durée 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
Décès d'origine 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, comparativement 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 = trastuzumab; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; IM = infarctus du myocarde; T = paclitaxel

*Manifestations asymptomatiques liées à la FEVG définies dans le protocole à n'importe quel moment après l'instauration d'AC : 1. Chute de la FEVG de 10 points, comparativement à la FEVG à l'instauration du schéma AC à moins de 55, ou 2. Chute de la FEVG de 5 points, comparativement à la FEVG à l'instauration du schéma AC, à une valeur 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 patientes recevant le schéma AC→T présentaient une ICC symptomatique établie et confirmée sur les 62 cas d'ICC possibles étudiés par les comités des études.

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

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

Après 3 ans, on estimait que le taux de manifestations cardiaques chez les patientes recevant le schéma AC→TH (doxorubicine plus cyclophosphamide suivi de paclitaxel + trastuzumab) était de 3,2 %, comparativement à 0,9 % chez les patientes recevant le schéma AC→T. Après un suivi d'une durée de 5 à 7 ans, 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 8 résume l'information de suivi de 84 patientes (52 de l'étude B-31 et 32 de l'étude N9831) chez qui l'ICC symptomatique a été déterminée et confirmée par le comité de l'étude.

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

Après l'instauration du traitement par le paclitaxel, 344 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 le paclitaxel jusqu'à une valeur inférieure à 50 points, comparativement à 82

patientes du groupe recevant le schéma AC→T (7,0 %) après un suivi médian de 8,1 ans pour le groupe sous AC→TH. L'incidence par patient de nouveaux cas de dysfonction cardiaque, après instauration du traitement par le paclitaxel, tels que déterminés par la FEVG, est demeurée inchangée comparativement aux résultats de l'analyse effectuée après un suivi médian de 2,0 ans dans le groupe sous AC→TH.

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

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

Étude 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 $\geq 10\%$ à $< 55\%$, ou chute absolue de la FEVG de $\geq 5\%$ à moins de la LIN de l'établissement.]

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

Tableau 9 Manifestations cardiaques symptomatiques établies par le Comité d'examen indépendant des données cardiaques (CEIC) 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 trastuzumab; ICC = insuffisance cardiaque congestive; FVG = fonction ventriculaire gauche; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab			

À 5,5 ans, les taux de manifestations symptomatiques cardiaques ou liées à la FEVG étaient de 1,0 %, de 2,3 % et de 1,1 % dans le groupe 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 - 4), les taux à 5 ans étaient de 0,6 %, de 1,9 % et de 0,4 % dans les groupes de traitement AC→T, AC→TH et TCH, respectivement. Le risque global de présenter une manifestation cardiaque symptomatique était semblable chez les patientes des groupes AC→T et TCH. Il y avait un risque accru de présenter une manifestation cardiaque symptomatique pour les patientes du groupe AC→TH, dans lequel le taux cumulé 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 patientes ayant reçu le schéma AC→TH (14,4 %) ont présenté une diminution de la FEVG ≥ 10 % par rapport au départ, à une valeur < 50 %, comparativement à 79 patientes (7,6 %) recevant le schéma AC→T et 63 patientes (6,0 %) traitées par TCH.

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

Tableau 10 Diminutions asymptomatiques et symptomatiques de la FEVG en fonction des manifestations initiales, avec la même méthode d'évaluation qu'au départ (population de l'analyse de l'innocuité) Suivi à 5 ans			
Type de manifestation	AC→T (n =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 trastuzumab; NAN = numération absolue des neutrophiles; LIN = limite inférieure de la normale; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab			

Cancer du sein métastatique (CSM)

OGIVRI 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 femmes atteintes d'un CSM traitées par le trastuzumab en association avec une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) et le cyclophosphamide (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patientes participant aux essais qui ont présenté une insuffisance cardiaque congestive ont été réparties en catégories selon le système de classification de la NYHA (*New York Heart Association* [classes I à I-IV^a, le stade IV étant le degré le plus grave]) (voir tableau 11).

^a Classification de la *New York Heart Association*

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

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

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

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

Tableau 11 Incidence et gravité de l'insuffisance cardiaque chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique					
	Trastuzumab + anthracycline + cyclophosphamide^b	Anthracycline + cyclophosphamide^b	Trastuzumab + paclitaxel^b	Paclitaxel^b	Trastuzumab 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 randomisée de phase III comparant l'association chimiothérapie plus le trastuzumab à la chimiothérapie seule; protocole de chimiothérapie = anthracycline / cyclophosphamide ou paclitaxel.

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

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

Conduite et utilisation de machines

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

Hématologie

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 trastuzumab à une chimiothérapie, les taux d'incidence par patiente de neutropénie de modérée à grave et de neutropénie fébrile étaient plus élevés chez les patientes recevant du trastuzumab en association avec une chimiothérapie myélodépressive que chez celles recevant uniquement une chimiothérapie.

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

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

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

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

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

L'administration d'OGIVRI 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 patients peuvent être traités sans danger par OGIVRI après avoir éprouvé une réaction grave. Le trastuzumab a parfois été administré de nouveau à des patients qui s'étaient complètement rétablis de telles réactions. Avant la réadministration de trastuzumab, la majorité d'entre eux avaient reçu un traitement prophylactique comprenant des antihistaminiques, des corticostéroïdes ou les deux. Même si certains de ces patients ont toléré la reprise du traitement, d'autres ont de nouveau présenté des réactions graves, malgré la prophylaxie antérieure.

Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie : De graves réactions d'hypersensibilité ont été signalées dans de rares cas chez des patients traités par le trastuzumab. Les signes et symptômes comprennent l'anaphylaxie, l'urticaire, le bronchospasme, l'œdème de Quincke ou l'hypotension. Dans certains cas, les réactions ont été mortelles. Les symptômes survenaient habituellement durant la perfusion, mais certains rapports font mention d'une survenue après la fin d'une perfusion. Les réactions le plus souvent signalées étaient liées à la perfusion initiale. Dans l'essai HERA, une patiente sous observation et dix patientes sous trastuzumab ont présenté une hypersensibilité. Huit des dix manifestations ont été considérées comme liées au traitement par le trastuzumab. L'incidence de réactions allergiques dans l'analyse conjointe (chimiothérapie seule vs trastuzumab + 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 d'OGIVRI chez tous les patients présentant de graves réactions d'hypersensibilité. En cas de réaction d'hypersensibilité, administrer un traitement médical approprié pouvant comprendre de l'adrénaline, des corticostéroïdes, de la diphenhydramine, des bronchodilatateurs et de l'oxygène. Évaluer les patients et les surveiller attentivement jusqu'à la disparition complète des signes et des symptômes.

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

De graves réactions liées à la perfusion de trastuzumab ont été signalées : dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, baisse de la saturation en oxygène et détresse respiratoire, tachyarythmie supraventriculaire et urticaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). En cas de réaction à la perfusion, on doit interrompre la perfusion ou en réduire le débit. Il y a lieu de surveiller le patient pour déceler l'apparition de réactions liées à la perfusion. On peut traiter ces symptômes avec un analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou le paracétamol, ou un antihistaminique comme la diphenhydramine. La plupart des patients ont vu leurs symptômes se résorber et ont pu subséquemment recevoir d'autres perfusions de trastuzumab. 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 d'OGIVRI.

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

Manifestations pulmonaires : De graves manifestations pulmonaires ayant entraîné la mort ont été signalées à l'emploi de trastuzumab dans les études cliniques sur le traitement adjuvant du cancer du sein et durant la période postcommercialisation chez des patientes atteintes d'un CSM. Ces manifestations peuvent ou non faire partie des réactions liées à la perfusion ou des réactions à apparition tardive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions liées à la perfusion](#)), et le délai avant leur apparition a varié de 24 heures à plus de 30 jours après le début du traitement par le trastuzumab. Des cas de maladie pulmonaire interstitielle (souvent accompagnée de dyspnée), notamment des infiltrations pulmonaires, une pneumonite, un épanchement pleural, une détresse

respiratoire, un œdème pulmonaire aigu, une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une pneumonie, ont été signalés. Les facteurs de risque associés à la maladie pulmonaire interstitielle comprennent le traitement antérieur ou concomitant par d'autres antinéoplasiques connus pour y être associés comme les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine, ainsi que la radiothérapie. Les patients qui présentent une dyspnée au repos attribuable à des complications d'un cancer avancé, ainsi que des affections concomitantes, pourraient courir un risque accru de manifestations pulmonaires. Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités par OGIVRI.

D'autres réactions graves signalées rarement après la mise sur le marché chez les patientes atteintes 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 OGIVRI et la fibrose pulmonaire ne peut cependant pas être exclue.

Système immunitaire

Immunogénicité :

Aucun échantillon destiné à l'évaluation des anticorps humains antihumain (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 antihumain dirigés contre le trastuzumab chez une des 903 patientes qui ont été évaluées dans les essais sur le CSM. La patiente n'a pas eu de réactions allergiques.

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 patientes ayant reçu le schéma trastuzumab plus chimiothérapie dans les études sur le traitement adjuvant et le traitement du cancer métastatique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Des études de reproduction ont été effectuées chez le singe cynomolgus à des doses atteignant 25 fois la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de trastuzumab recommandée chez l'humain. Ces doses n'ont aucunement altéré la fécondité ni porté atteinte au fœtus (voir [15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE : Toxicité sur la reproduction](#)). 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 trastuzumab dans le placenta au début de la gestation (jours 20-50) et à la fin de la gestation (jours 120-150).

OGIVRI peut avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Durant la période postcommercialisation, des cas d'altération de la croissance rénale et/ou de la fonction rénale du fœtus, de retard de croissance intra-utérine et d'anomalies squelettiques liés à l'oligoamnios, dont certains ont été associés à une hypoplasie pulmonaire mortelle du fœtus, ont été signalés au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse chez des femmes traitées par le trastuzumab. De

même, la relation de cause à effet n'a pu être exclue ni confirmée dans deux cas de défauts du septum interventriculaire signalés chez des nourrissons exposés au trastuzumab *in utero*. Dans un des deux cas, le défaut s'est spontanément résorbé neuf mois après la naissance. On ne dispose d'aucune autre information de suivi concernant la résolution du défaut dans le deuxième cas. On sait qu'HER2 est exprimé dans de nombreux tissus embryonnaires. Il faut conseiller aux femmes qui peuvent devenir enceintes d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par OGIVRI et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement. Il y a lieu d'aviser les femmes qui deviennent enceintes du risque d'effets nocifs pour le fœtus. Si une femme enceinte est traitée par OGIVRI, une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire est souhaitable.

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

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'OGIVRI n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Le trastuzumab a été administré dans le cadre d'études cliniques à 386 patientes âgées de 65 ans ou plus (253 dans les études sur le traitement adjuvant et 133 dans les études sur le traitement du CSM). Le risque de dysfonction cardiaque était plus élevé chez les patientes âgées, comparativement aux patientes plus jeunes, qu'il s'agisse du traitement adjuvant ou du traitement du cancer métastatique, et chez celles recevant le traitement adjuvant dans les études NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG006. Un âge ≥ 60 ans était associé à un risque accru de délai plus court avant la première manifestation cardiaque symptomatique dans l'étude BCIRG-006 (d'après 35 manifestations cardiaques chez 2 066 patientes) (voir la définition des manifestations cardiaques dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiotoxicité, Cancer du sein précoce](#)). Les limites dans la collecte des données et les différences dans les méthodologies des quatre études sur le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein empêchent de déterminer si le profil de toxicité du trastuzumab chez les patientes plus

âgées est différent de celui que l'on observe chez les patientes plus jeunes. L'expérience clinique signalée n'est pas adéquate pour déterminer si les améliorations de l'efficacité (mesurées par le TRG, le DPM, la SG et la SSM) du traitement par le trastuzumab chez les patientes plus âgées diffèrent de celles que l'on observe chez les patientes de moins de 65 ans, et ce, tant pour le traitement de la maladie métastatique que pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce.

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

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

Des données laissent entendre que l'âge n'a pas d'influence sur le devenir du trastuzumab (voir 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique](#)). Dans les études cliniques, les doses de trastuzumab n'ont pas été réduites chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

Cancer gastrique métastatique

OGIVRI 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 et validés par des laboratoires expérimentés.

Les patients sont admissibles au traitement par OGIVRI 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Cancer du sein au stade précoce

Essai HERA

(Traitement adjuvant séquentiel : utilisation d'OGIVRI après la chirurgie ou après la chimiothérapie)

Voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, cardiotoxicité](#), cancer du sein au stade précoce – tableaux 5a, 5b, 6a et 6b – 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.

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

Tableau 12 Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patientes de l'essai HERA, par traitement à l'étude Analyse finale après un suivi médian de 8 ans Selon la classification MedDRA v 15.0		
Manifestation indésirable	Observation seulement	Trastuzumab pendant 1 an
	N = 1 744	N = 1 682
	Nombre (%)	Nombre (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	4 (<1)	15 (<1)
Troubles cardiaques		
Insuffisance cardiaque congestive	19 (1)	93 (6)*
Palpitations	20 (1)	73 (4)
Tachycardie	5 (<1)	25 (1)
Troubles de l'ouïe et du labyrinthe		
Vertige	14 (<1)	33 (2)
Acouphène	6 (<1)	7 (<1)
Troubles oculaires		
Conjonctivite	7 (<1)	21 (1)
Vision floue	6 (<1)	16 (<1)
Larmoiement accru	1 (<1)	12 (<1)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	23 (1)	156 (9)
Nausées	37 (2)	134 (8)
Vomissements	17 (<1)	76 (5)
Constipation	27 (2)	55 (3)
Douleur abdominale	25 (1)	60 (4)
Douleur abdominale supérieure	30 (2)	45 (3)
Dyspepsie	14 (<1)	42 (2)

Tableau 12 Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patientes de l'essai HERA, par traitement à l'étude Analyse finale après un suivi médian de 8 ans Selon la classification MedDRA v 15.0		
Manifestation indésirable	Observation seulement	Trastuzumab pendant 1 an
	N = 1 744	N = 1 682
	Nombre (%)	Nombre (%)
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)
Troubles du système immunitaire		
Allergies saisonnières	6 (<1)	14 (<1)
Infections et infestations#		
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)

Tableau 12 Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patientes de l'essai HERA, par traitement à l'étude Analyse finale après un suivi médian de 8 ans Selon la classification MedDRA v 15.0		
Manifestation indésirable	Observation seulement	Trastuzumab pendant 1 an
	N = 1 744	N = 1 682
	Nombre (%)	Nombre (%)
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 métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	17 (<1)	25 (1)
Hypercholestérolémie	15 (<1)	16 (<1)
Troubles musculosquelettiques et anomalies 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)
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)

Tableau 12 Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patientes de l'essai HERA, par traitement à l'étude Analyse finale après un suivi médian de 8 ans Selon la classification MedDRA v 15.0		
Manifestation indésirable	Observation seulement	Trastuzumab pendant 1 an
	N = 1 744	N = 1 682
	Nombre (%)	Nombre (%)
Léiomyome utérin	7 (<1)	9 (<1)
Troubles nerveux		
Céphalées	73 (4)	199 (12)
Étourdissements	39 (2)	80 (5)
Paresthésie	21 (1)	42 (2)
Hypoesthésie	15 (<1)	25 (1)
Léthargie	8 (<1)	20 (1)
Migraine	3 (<1)	15 (<1)
Neuropathie sensorielle périphérique	6 (<1)	14 (<1)
Grossesse, troubles périnataux et postnataux		
Grossesse	11 (<1)	22 (1)
Troubles psychiatriques		
Dépression	59 (3)	87 (5)
Insomnie	49 (3)	94 (6)
Anxiété	32 (2)	56 (3)
Trouble du sommeil	5 (<1)	13 (<1)
Troubles rénaux et urinaires		
Dysurie	3 (<1)	20 (1)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Douleur au sein	26 (1)	36 (2)
Saignements vaginaux	20 (1)	23 (1)
Sécheresse vulvovaginale	16 (<1)	23 (1)
Masse au sein	22 (1)	17 (1)
Pertes vaginales	9 (<1)	15 (<1)
Hyperplasie endométrique	13 (<1)	17 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	61 (3)	116 (7)
Dyspnée	46 (3)	81 (5)
Douleur oropharyngée	14 (<1)	40 (2)
Épistaxis	3 (<1)	29 (2)
Dyspnée d'effort	16 (<1)	32 (2)
Rhinorrhée	5 (<1)	27 (2)
Sécheresse nasale	1 (<1)	25 (1)

Tableau 12 Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patientes de l'essai HERA, par traitement à l'étude Analyse finale après un suivi médian de 8 ans Selon la classification MedDRA v 15.0		
Manifestation indésirable	Observation seulement	Trastuzumab pendant 1 an
	N = 1 744	N = 1 682
	Nombre (%)	Nombre (%)
Asthme	7 (<1)	9 (<1)
Troubles 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)
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	129 (7)	163 (10)
Hypertension	61 (3)	104 (6)
Œdème lymphatique	69 (4)	80 (5)
Bouffées vasomotrices	10 (<1)	14 (<1)
Hypotension	4 (<1)	14 (<1)

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

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

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

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

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

Veuillez consulter les tableaux 6a et 6b de la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité](#) 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 trastuzumab en association avec le paclitaxel)

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

Les manifestations indésirables selon la classification NCI-CTC v. 2.0 survenues à une fréquence $\geq 1\%$ dans les études NSABP-B31 et NCCTG N9831 sont résumées aux tableaux 13 et 14, respectivement.

Tableau 13 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						
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						

Tableau 13 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						
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
Alopécie	285 (32,2 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	354 (34,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Altérations unguéales	10 (1,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	30 (2,9 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Prurit	18 (2,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Dermatite due aux radiations	20 (2,3 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	31 (3,0 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Éruption cutanée / desquamation*	88 (9,9 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	130 (12,6 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Peau - autre	14 (1,6 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Plaie - infectieuse	7 (0,8 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	8 (0,8 %)	(0,0 %)
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 %)

Tableau 13 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						
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
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 %)
Neuropathie – motrice*	45 (5,1 %)	17 (1,9 %)	(0,0 %)	51 (5,0 %)	16 (1,6 %)	(0,0 %)
Neuropathie – sensorielle*	203 (22,9 %)	59 (6,7 %)	(0,0 %)	235 (22,8 %)	43 (4,2 %)	(0,0 %)
Syncope (évanouissement)	8 (0,9 %)	8 (0,9 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Oculaire / visuel						
Yeux secs	13 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
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						

Tableau 13 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						
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
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 %)

^a Terminologie des Critères de toxicité courants de l'Institut national du cancer du Canada.

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

* Le terme manifestation indésirable est détaillé sur la fiche d'observation de manifestation indésirable.

Tableau 14 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)						

Tableau 14 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
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 %)

^a Terminologie des critères de toxicité courants de l'Institut national du cancer du Canada.

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; 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 relevée 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.

* Le terme manifestation indésirable est détaillé sur la fiche d'observation de manifestation indésirable.

BCIRG-006

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

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

Tableau 15 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 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC→T (n=1 041)	AC→T (n=1 041)	AC→TH (n=1 077)	AC→TH (n=1 077)	TCH (n=1 056)	TCH (n=1 056)
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, écoulement 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 %)
Cardiovasculaire (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 %)

Tableau 15 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 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC→T (n=1 041)	AC→T (n=1 041)	AC→TH (n=1 077)	AC→TH (n=1 077)	TCH (n=1 056)	TCH (n=1 056)
Épanchement péricardique / péricardite	14 (1,3 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	1 (0,1 %)
Phlébite (superficielle)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	22 (2,0 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Thrombose / embolie	17 (1,6 %)	16 (1,5 %)	21 (1,9 %)	19 (1,8 %)	30 (2,8 %)	28 (2,7 %)
Cardiovasculaire (arythmie)						
Palpitations	73 (7,0 %)	(0,0 %)	88 (8,2 %)	(0,0 %)	96 (9,1 %)	(0,0 %)
Tachycardie sinusale	46 (4,4 %)	4 (0,4 %)	44 (4,1 %)	1 (0,1 %)	55 (5,2 %)	(0,0 %)
Arythmies supraventriculaires (tachycardie supraventriculaire / fibrillation auriculaire / flutter)	11 (1,1 %)	5 (0,5 %)	8 (0,7 %)	4 (0,4 %)	10 (0,9 %)	5 (0,5 %)
Symptômes constitutionnels						
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)	858 (82,4 %)	70 (6,7 %)	905 (84,0 %)	80 (7,4 %)	879 (83,2 %)	76 (7,2 %)
Fièvre (en l'absence de neutropénie, la neutropénie étant définie comme NAG < 1,0 x10 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 %)
Altérations unguéales	512 (49,2 %)	(0,0 %)	472 (43,8 %)	(0,0 %)	302 (28,6 %)	(0,0 %)

Tableau 15 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 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC→T (n=1 041)	AC→T (n=1 041)	AC→TH (n=1 077)	AC→TH (n=1 077)	TCH (n=1 056)	TCH (n=1 056)
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 - infectieuse	22 (2,1 %)	4 (0,4 %)	33 (3,1 %)	6 (0,6 %)	38 (3,6 %)	9 (0,9 %)
Plaie - non infectieuse	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
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 %)
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						

Tableau 15 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 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC→T (n=1 041)	AC→T (n=1 041)	AC→TH (n=1 077)	AC→TH (n=1 077)	TCH (n=1 056)	TCH (n=1 056)
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 (1,6 %)	2 (0,2 %)	22 (2,0 %)	4 (0,4 %)	24 (2,3 %)	6 (0,6 %)
Hypomagnésémie	5 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)
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 %)

Tableau 15 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 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC→T (n=1 041)	AC→T (n=1 041)	AC→TH (n=1 077)	AC→TH (n=1 077)	TCH (n=1 056)	TCH (n=1 056)
Étourdissements / sensation de tête légère	113 (10,9 %)	6 (0,6 %)	151 (14,0 %)	7 (0,6 %)	129 (12,2 %)	4 (0,4 %)
Insomnie	234 (22,5 %)	1 (0,1 %)	278 (25,8 %)	5 (0,5 %)	252 (23,9 %)	3 (0,3 %)
Perte de mémoire	37 (3,6 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)	31 (2,9 %)	1 (0,1 %)
Modification de l'humeur-anxiété, agitation	133 (12,8 %)	8 (0,8 %)	126 (11,7 %)	5 (0,5 %)	101 (9,6 %)	4 (0,4 %)
Modification de l'humeur - dépression	108 (10,4 %)	4 (0,4 %)	135 (12,5 %)	13 (1,2 %)	122 (11,6 %)	6 (0,6 %)
Neuropathie - motrice	55 (5,3 %)	4 (0,4 %)	68 (6,3 %)	8 (0,7 %)	45 (4,3 %)	3 (0,3 %)
Neuropathie - sensorielle	511 (49,1 %)	25 (2,4 %)	542 (50,3 %)	25 (2,3 %)	384 (36,4 %)	8 (0,8 %)
Syncope (évanouissement)	20 (1,9 %)	20 (1,9 %)	20 (1,9 %)	20 (1,9 %)	19 (1,8 %)	19 (1,8 %)
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 %)
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,	10 (1,0 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)	11 (1,0 %)	1 (0,1 %)

Tableau 15 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 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC→T (n=1 041)	AC→T (n=1 041)	AC→TH (n=1 077)	AC→TH (n=1 077)	TCH (n=1 056)	TCH (n=1 056)
enrouement, perte de la voix, laryngite)						
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 %)
Sécheresse vaginale	33 (3,2 %)	(0,0 %)	44 (4,1 %)	(0,0 %)	49 (4,6 %)	(0,0 %)

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

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.

Tableau 16 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 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme COSTART	AC->T (n=1 041)	AC->T (n=1 041)	AC->TH (n=1 077)	AC->TH (n=1 077)	TCH (n=1 056)	TCH (n=1 056)
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 %)

Tableau 16 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 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme COSTART	AC->T (n=1 041)	AC->T (n=1 041)	AC->TH (n=1 077)	AC->TH (n=1 077)	TCH (n=1 056)	TCH (n=1 056)
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 %)
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 métaboliques ou nutritionnels						
Œdème	4 (0,4 %)	(0,0 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Œdème périphérique	349 (33,5 %)	4 (0,4 %)	395 (36,7 %)	4 (0,4 %)	346 (32,8 %)	2 (0,2 %)
Appareil 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 %)

Tableau 16 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 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme COSTART	AC->T (n=1 041)	AC->T (n=1 041)	AC->TH (n=1 077)	AC->TH (n=1 077)	TCH (n=1 056)	TCH (n=1 056)
Secousses musculaires	7 (0,7 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	26 (2,5 %)	(0,0 %)
Appareil respiratoire						
Pharyngite	71 (6,8 %)	(0,0 %)	83 (7,7 %)	(0,0 %)	55 (5,2 %)	2 (0,2 %)
Rhinite	111 (10,7 %)	1 (0,1 %)	142 (13,2 %)	1 (0,1 %)	108 (10,2 %)	(0,0 %)
Sinusite	18 (1,7 %)	(0,0 %)	21 (1,9 %)	1 (0,1 %)	22 (2,1 %)	1 (0,1 %)
Peau et annexes cutanées						
Acné	11 (1,1 %)	(0,0 %)	28 (2,6 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)
Herpès simplex	20 (1,9 %)	1 (0,1 %)	27 (2,5 %)	4 (0,4 %)	19 (1,8 %)	1 (0,1 %)
Affection des ongles	11 (1,1 %)	(0,0 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Prurit	10 (1,0 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Peau et annexes						
Éruption cutanée	38 (3,7 %)	1 (0,1 %)	55 (5,1 %)	(0,0 %)	42 (4,0 %)	1 (0,1 %)
Trouble des ongles	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)
Organes des sens						
Vision anormale	9 (0,9 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Conjonctivite	17 (1,6 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Douleur oculaire	16 (1,5 %)	(0,0 %)	15 (1,4 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Appareil urogénital						
Douleur mammaire	53 (5,1 %)	(0,0 %)	57 (5,3 %)	1 (0,1 %)	61 (5,8 %)	2 (0,2 %)
Leucorrhée	16 (1,5 %)	(0,0 %)	26 (2,4 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)

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

Cancer du sein métastatique (CSM)

Les essais cliniques réalisés avant la commercialisation ont réuni 958 patientes traitées par le trastuzumab, seul ou en association avec une chimiothérapie. Les données reproduites au tableau 14 sont issues de l'expérience avec le schéma posologique recommandé de trastuzumab dans l'essai clinique randomisé contrôlé regroupant 234 patientes qui ont reçu du trastuzumab plus une chimiothérapie et l'étude ouverte où le trastuzumab a été administré seul à 213 patientes ayant un CSM surexprimant HER2.

Tableau 17 Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)	
Manifestation indésirable	Monothérapie (n=213)
Organisme entier	
Hypertrophie abdominale	3 (1,4 %)
Douleur abdominale	47 (22,1 %)
Blessure accidentelle	12 (5,6 %)
Réaction allergique	4 (1,9 %)
Ascite	9 (4,2 %)
Asthénie	100 (46,9 %)
Dorsalgie	44 (20,7 %)
Carcinome	9 (4,2 %)
Cellulite	3 (1,4 %)
Douleur thoracique	46 (21,6 %)
Frissons	76 (35,7 %)
Frissons et fièvre	7 (3,3 %)
Œdème facial	4 (1,9 %)
Fièvre	83 (39,0 %)
Syndrome grippal	24 (11,3 %)
Céphalées	56 (26,3 %)
Infection	42 (19,7 %)
Inflammation au point d'injection	3 (1,4 %)
Douleur au point d'injection	4 (1,9 %)
Malaise	7 (3,3 %)
Candidose	4 (1,9 %)
Trouble des muqueuses	4 (1,9 %)
Douleur 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	
Trouble cardiovasculaire	3 (1,4 %)
Insuffisance cardiaque congestive	4 (1,9 %)
Arrêt cardiaque	3 (1,4 %)
Hémorragie	3 (1,4 %)
Hypertension	4 (1,9 %)
Hypotension	5 (2,3 %)
Migraine	4 (1,9 %)

Tableau 17 Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)	
Manifestation indésirable	Monothérapie (n=213)
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 lymphe	
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 métaboliques et nutritionnels	
Déshydratation	5 (2,3 %)
Œdème	17 (8,0 %)
Hypercalcémie	3 (1,4 %)
Hypokaliémie	8 (3,8 %)
Hypomagnésémie	3 (1,4 %)
Œdème périphérique	21 (9,9 %)

Tableau 17 Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)	
Manifestation indésirable	Monothérapie (n=213)
Augmentation du sérum glutamo-pyruvique transaminase (SGPT)	3 (1,4 %)
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 %)
Paralysie	3 (1,4 %)
Paresthésie	19 (8,9 %)
Névrite périphérique	4 (1,9 %)
Somnolence	15 (7,0 %)
Trouble de l'élocution	3 (1,4 %)
Pensée anormale	3 (1,4 %)
Tremblements	4 (1,9 %)
Vertiges	3 (1,4 %)
Appareil respiratoire	
Asthme	13 (6,1 %)
Bronchite	7 (3,3 %)
Augmentation de la toux	60 (28,2 %)
Dyspnée	49 (23,0 %)
Épistaxis	12 (5,6 %)
Laryngite	3 (1,4 %)

Tableau 17 Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)	
Manifestation indésirable	Monothérapie (n=213)
Trouble pulmonaire	17 (8,0 %)
Pharyngite	28 (13,1 %)
Épanchement pleural	19 (8,9 %)
Pneumonie	3 (1,4 %)
Pneumothorax	4 (1,9 %)
Rhinite	33 (15,5 %)
Sinusite	25 (11,7 %)
Altération de la voix	6 (2,8 %)
Peau et annexes	
Acné	4 (1,9 %)
Alopécie	3 (1,4 %)
Peau sèche	4 (1,9 %)
Herpès simplex	5 (2,3 %)
Zona	4 (1,9 %)
Trouble des ongles	4 (1,9 %)
Prurit	24 (11,3 %)
Éruption cutanée	30 (14,1 %)
Néoplasie cutanée bénigne	3 (1,4 %)
Ulcération cutanée	3 (1,4 %)
Transpiration	8 (3,8 %)
Urticaire	4 (1,9 %)
Organes des sens	
Vision anormale	3 (1,4 %)
Amblyopie	9 (4,2 %)
Conjonctivite	5 (2,3 %)
Diplopie	4 (1,9 %)
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 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
Organisme entier				
Hypertrophie abdominale	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Douleur abdominale	33 (23,1 %)	25 (18,5 %)	31 (34,1 %)	21 (22,1 %)
Abcès	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Blessure accidentelle	13 (9,1 %)	6 (4,4 %)	12 (13,2 %)	3 (3,2 %)
Réaction allergique	6 (4,2 %)	3 (2,2 %)	7 (7,7 %)	2 (2,1 %)
Réaction anaphylactoïde	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Ascite	3 (2,1 %)	6 (4,4 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Asthénie	78 (54,5 %)	74 (54,8 %)	56 (61,5 %)	54 (56,8 %)
Dorsalgie	39 (27,3 %)	21 (15,6 %)	33 (36,3 %)	29 (30,5 %)
Carcinome	6 (4,2 %)	12 (8,9 %)	7 (7,7 %)	6 (6,3 %)
Cellulite	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	5 (5,3 %)
Douleur thoracique	29 (20,3 %)	28 (20,7 %)	27 (29,7 %)	26 (27,4 %)
Douleur thoracique sous le sternum	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Frissons	50 (35,0 %)	15 (11,1 %)	38 (41,8 %)	4 (4,2 %)
Frissons et fièvre	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	5 (5,5 %)	4 (4,2 %)
Kyste	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Œdème facial	2 (1,4 %)	(0,0 %)	4 (4,4 %)	6 (6,3 %)
Douleur faciale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Fièvre	80 (55,9 %)	45 (33,3 %)	43 (47,3 %)	22 (23,2 %)
Syndrome grippal	17 (11,9 %)	8 (5,9 %)	11 (12,1 %)	5 (5,3 %)
Céphalées	63 (44,1 %)	42 (31,1 %)	33 (36,3 %)	27 (28,4 %)
Hydrocéphalie	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hypothermie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble immunitaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Infection	67 (46,9 %)	41 (30,4 %)	42 (46,2 %)	26 (27,4 %)
Œdème au point d'infection	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
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 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
Anomalie des épreuves de laboratoire	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Le syndrome	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Malaise	4 (2,8 %)	7 (5,2 %)	3 (3,3 %)	4 (4,2 %)
Candidose	3 (2,1 %)	3 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Trouble des muqueuses	31 (21,7 %)	25 (18,5 %)	10 (11,0 %)	7 (7,4 %)
Douleur 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 %)
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'électrocardiogramme	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Endocardite	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Arrêt cardiaque	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Insuffisance cardiaque	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Hémorragie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
Hypertension	5 (3,5 %)	4 (3,0 %)	5 (5,5 %)	4 (4,2 %)
Hypotension	10 (7,0 %)	5 (3,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Insuffisance cardiaque gauche	14 (9,8 %)	7 (5,2 %)	5 (5,5 %)	(0,0 %)
Migraine	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Ischémie myocardique	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Pâleur	7 (4,9 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Palpitations	8 (5,6 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
Épanchement péricardique	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble vasculaire périphérique	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Phlébite	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Hypotension orthostatique	4 (2,8 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Embolie pulmonaire	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Choc	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Bradycardie sinusale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Syncope	4 (2,8 %)	3 (2,2 %)	4 (4,4 %)	3 (3,2 %)
Tachycardie	14 (9,8 %)	7 (5,2 %)	11 (12,1 %)	4 (4,2 %)
Thrombophlébite	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombose	3 (2,1 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Varice	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble vasculaire	9 (6,3 %)	7 (5,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Vasodilatation	25 (17,5 %)	22 (16,3 %)	20 (22,0 %)	19 (20,0 %)
Fibrillation ventriculaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Tachycardie ventriculaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Appareil digestif				
Selles anormales	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Anorexie	44 (30,8 %)	35 (25,9 %)	22 (24,2 %)	15 (15,8 %)
Chéilite	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Cholélithiase	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cirrhose hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Colite	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Constipation	51 (35,7 %)	38 (28,1 %)	23 (25,3 %)	26 (27,4 %)
Diarrhée	64 (44,8 %)	34 (25,2 %)	41 (45,1 %)	28 (29,5 %)
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 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
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 %)
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 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
Colite pseudomembraneuse	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble rectal	10 (7,0 %)	8 (5,9 %)	6 (6,6 %)	(0,0 %)
Hémorragie rectale	6 (4,2 %)	1 (0,7 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Ulcère à l'estomac	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Stomatite	43 (30,1 %)	42 (31,1 %)	9 (9,9 %)	7 (7,4 %)
Ténésme	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Soif	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Décoloration de la langue	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble de la langue	2 (1,4 %)	7 (5,2 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Décoloration des dents	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Troubles dentaires	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Stomatite ulcérate	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Vomissements	76 (53,1 %)	66 (48,9 %)	34 (37,4 %)	27 (28,4 %)
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 hypochromique	8 (5,6 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Leucocytose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Leucopénie	74 (51,7 %)	45 (33,3 %)	22 (24,2 %)	16 (16,8 %)
Lymphadénopathie	6 (4,2 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Lymphangite	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Lymphœdème	8 (5,6 %)	4 (3,0 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Dépression médullaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Arrêt de la maturation myéloïde	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Pancytopenie	5 (3,5 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Pétéchie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
Purpura	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombocytémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombopénie	16 (11,2 %)	12 (8,9 %)	3 (3,3 %)	3 (3,2 %)
Augmentation de la thromboplastine	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Acidose	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Augmentation de la phosphatase alcaline	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Bilirubinémie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Cachexie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Augmentation de la créatinine	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Déshydratation	15 (10,5 %)	5 (3,7 %)	8 (8,8 %)	9 (9,5 %)
Œdème	16 (11,2 %)	7 (5,2 %)	9 (9,9 %)	8 (8,4 %)
Anomalie des électrolytes	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Diminution de la tolérance au glucose	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Goutte	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Retard de croissance	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anomalie de la cicatrisation	4 (2,8 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Hypercalcémie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	6 (6,3 %)
Hypercholestérolémie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperglycémie	2 (1,4 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	2 (2,14 %)
Hyperkaliémie	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Hypernatrémie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Hyperuricémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypervolémie	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypocalcémie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypoglycémie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Hypokaliémie	18 (12,6 %)	6 (4,4 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Hypomagnésémie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hyponatrémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypophosphatémie	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hypoprotéinémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Augmentation de la lactico-déshydrogénase	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation de l'azote 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 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
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 %)
Ténosynovite	(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 %)
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 périblabiale	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 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
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 reflexes	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Augmentation des reflexes	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 %)
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 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
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 %)
Herpès simplex	10 (7,0 %)	11 (8,1 %)	11 (12,1 %)	3 (3,2 %)
Zona	4 (2,8 %)	4 (3,0 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
Éruption maculopapuleuse	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 vésiculobulleuse	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 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
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 %)
Ptose	(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 %)

Tableau 18 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie pendant l'étude)				
Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N=143)	AC seul (N=135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N=91)	Paclitaxel seul (N=95)
Métrorragie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Nycturie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Oligurie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Résultat douteux au test de Papanicolaou	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Polyurie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Fréquence urinaire	5 (3,5 %)	8 (5,9 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Incontinence urinaire	7 (4,9 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Rétention urinaire	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Trouble des voies urinaires	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Infection des voies urinaires	19 (13,3 %)	9 (6,7 %)	17 (18,7 %)	13 (13,7 %)
Miction impérieuse	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Altération de la miction	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anomalie des urines	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hémorragie vaginale	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Candidose vaginale	9 (6,3 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Vaginite	7 (4,9 %)	8 (5,9 %)	5 (5,5 %)	1 (1,1 %)

Autres manifestations indésirables graves

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

Organisme entier : hypertrophie abdominale, réaction allergique, réaction anaphylactoïde, ascite, carcinome, cellulite, frissons et fièvre, décès, dermatomyosite, hydrocéphalie, nécrose, néoplasie, douleur pelvienne, lésion 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, hématoméme, coma hépatique, insuffisance hépatique, néoplasie hépatique, hépatite, hépatomégalie, iléus, obstruction intestinale, sensibilité hépatique, pancréatite, hémorragie d'un ulcère peptique, colite pseudomembraneuse, hémorragie rectale

Système endocrinien : hypothyroïdie

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

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

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

Avant d'administrer OGIVRI 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)

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 et la chimiothérapie seule chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique HER2-positif. Seuls 3,4 % des patients de chaque groupe de traitement présentaient un cancer au stade localement avancé. Chez la majorité des patients, le cancer était métastatique.

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

Tableau 19		
Réactions indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)		
	Fluoropyrimidine /cisplatine (FP) N = 290 No. (%)	Trastuzumab / fluoropyrimidine / cisplatine (H+FP) N = 294 No. (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	165 (57)	157 (53)
Anémie	61 (21)	81 (28)
Thrombopénie	33 (11)	47 (16)
Neutropénie fébrile	8 (3)	15 (5)
Leucopénie	11 (4)	11 (4)
Troubles cardiaques		
Palpitations	2 (<1)	6 (2)
Troubles de l'ouïe et du labyrinthe		
Surdité	1 (<1)	8 (3)
Trouble de la vue		

Tableau 19 Réactions indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)		
	Fluoropyrimidine / cisplatine (FP) N = 290 No. (%)	Trastuzumab / fluoropyrimidine / cisplatine (H+FP) N = 294 No. (%)
Larmoiement accru	2 (<1)	5 (2)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	184 (63)	197 (67)
Vomissements	134 (46)	147 (50)
Diarrhée	80 (28)	109 (37)
Constipation	93 (32)	75 (26)
Stomatite	43 (15)	72 (24)
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 liée à la perfusion	-	3 (1)
Troubles hépatobiliaires		
Anomalie de la fonction hépatique	3 (1)	3 (1)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	17 (6)	37 (13)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (3)	15 (5)
Pneumonie	2 (<1)	9 (3)
Cystite	1 (<1)	5 (2)
Pharyngite	2 (<1)	4 (1)
Infection des voies respiratoires	3 (1)	3 (1)
Infection	2 (<1)	3 (1)
Grippe	1 (<1)	4 (1)

Tableau 19 Réactions indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)		
	Fluoropyrimidine / cisplatine (FP) N = 290 No. (%)	Trastuzumab / fluoropyrimidine / cisplatine (H+FP) N = 294 No. (%)
Troubles immunitaires		
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)
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 métaboliques et nutritionnels		
Anorexie	133 (46)	135 (46)
Hyperkaliémie	3 (1)	-
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
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)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	28 (10)	31 (11)
Neuropathie sensorielle périphérique	24 (8)	23 (8)
Neuropathie périphérique	21 (7)	24 (8)
Dysgueusie	14 (5)	28 (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)

Tableau 19 Réactions indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)		
	Fluoropyrimidine / cisplatine (FP) N = 290 No. (%)	Trastuzumab / fluoropyrimidine / cisplatine (H+FP) N = 294 No. (%)
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale	39 (13)	47 (16)
Néphropathie toxique	12 (4)	18 (6)
Insuffisance rénale aiguë	2 (<1)	3 (1)
Insuffisance rénale	1 (<1)	3 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	17 (6)	19 (6)
Dyspnée	16 (6)	9 (3)
Épistaxis	9 (3)	13 (4)
Rhinorrhée	2 (<1)	6 (2)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	20 (7)	24 (8)
Dépression	5 (2)	4 (1)
Anxiété	5 (2)	3 (1)
Troubles du sommeil	3 (1)	2 (<1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	64 (22)	75 (26)
Alopécie	27 (9)	32 (11)
Éruption cutanée	12 (4)	16 (5)
Troubles des ongles	6 (2)	13 (4)
Sécheresse cutanée	4 (1)	10 (3)
Prurit	3 (1)	8 (3)
Urticaire	3 (1)	3 (1)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (2)	11 (4)
Hypotension	6 (2)	6 (2)

Manifestations indésirables d'intérêt particulier

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

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

Pour une description des toxicités cardiaques, voir [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'une patiente du groupe recevant du trastuzumab dont la diminution de la FEVG a coïncidé avec l'insuffisance cardiaque.

Tableau 20 Résumé des variations de la FEVG par rapport aux valeurs initiales dans l'étude ToGA (BO18255)		
Diminution de la FEVG : valeur la plus basse après la sélection	FP / cisplatine (N = 290) (% des patientes dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab/FP/ cisplatine (N = 294) (% des patientes dans chaque groupe de traitement)
Diminution de FEVG de ≥ 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 patientes dont la méthode d'évaluation lors de cette visite était la même que celle de leurs évaluations initiales (F + C, n = 187 et H + FC, n = 237)

Tableau 21 Manifestations indésirables cardiaques dans l'étude ToGA (BO18255)		
	FP / cisplatine (N = 290) (% des patientes dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab/FP/ cisplatine (N = 294) (% des patientes dans chaque groupe de traitement)
Nombre total de manifestations indésirables cardiaques	6 %	6 %
MI de grade ≥ 3 selon les critères NCI-CTC v.3.0	*3 %	**1 %

* 9 patientes ayant présenté 9 manifestations

** 4 patientes ayant présenté 5 manifestations

Symptômes liés à la perfusion

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

respiratoire, peuvent être graves et potentiellement mortelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Hématotoxicité

Dans un essai clinique contrôlé et randomisé sur le CSM (H0648g), l'hématotoxicité de grade 3 ou 4^b (selon l'OMS) a été observée chez 63 % des patientes traitées par le trastuzumab et une association anthracycline-cyclophosphamide, comparativement à 62 % des patientes traitées par une association anthracycline-cyclophosphamide sans trastuzumab. Il y a eu une augmentation de l'hématotoxicité de grade 3 ou 4 (OMS) chez les patientes traitées par l'association trastuzumab-paclitaxel, comparativement aux patientes ayant reçu seulement le paclitaxel (34 % vs 21 %).

Lors d'un essai randomisé et contrôlé mené auprès de patientes atteintes de CSM après la commercialisation, le taux d'hématotoxicité était plus élevé chez les patientes recevant le trastuzumab et le docétaxel que chez celles 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 patientes traitées par le trastuzumab et le docétaxel que chez celles traitées 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 le trastuzumab et la chimiothérapie (26,9 % et 41 %), surtout dans le sous-groupe trastuzumab-AC (35,0 % et 51,7 %), que dans le groupe recevant la chimiothérapie seule (18,7 % et 26,5 %). Les manifestations cytopéniques étaient en majeure partie d'intensité légère ou modérée et réversibles et n'ont entraîné le retrait du trastuzumab dans aucun cas.

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

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

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

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

^b Toxicité hématologique 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. Toxicité hématologique 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.

v 2.0 (52,7 % AC-T, 61,5 % AC-TH et 49,9 % TCH) était semblable chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie et celles du groupe chimiothérapie seule.

Thrombopénie

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

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

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

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

Neutropénie

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

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

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

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

Infection

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

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

Dans un essai clinique 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 patientes recevant du trastuzumab en association avec la chimiothérapie.

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

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

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

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

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

Dans la plus récente mise à jour de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 (suivi médian de 8,1 ans pour le groupe sous AC→TH et 8,5 ans pour le groupe sous AC→T), les incidences de manifestations indésirables de nature pulmonaire signalées dans l'étude B-31 étaient de 17,5 % dans le

groupe AC→T + H et de 8,5 % dans le groupe AC→T. De même, les incidences de manifestations indésirables de nature pulmonaire signalées dans l'étude N9831 étaient de 4,0 % dans l'étude AC→T + H et de 1,7 % dans le groupe AC→T. Ces résultats confirment les résultats de l'analyse originale, qui avait montré un taux supérieur de manifestations pulmonaires chez les patientes traitées par le trastuzumab. La dyspnée est restée la manifestation indésirable pulmonaire la plus fréquente signalée dans les deux études. La dyspnée peut être une conséquence de la dysfonction ventriculaire gauche cardiaque.

La pneumonite / les infiltrats pulmonaires ont été signalés chez 26 patientes des deux études (7 dans l'étude B-31, 18 dans l'étude N9831), 17 d'entre elles faisant partie du groupe AC→T + H. Les sept patientes de l'étude B-31 étaient dans le groupe AC→T + H et dix des patientes de l'étude N9831 étaient dans le groupe AC→T + H. Huit patientes ont présenté cette manifestation indésirable dans le groupe AC→T de l'étude N9831.

Dans l'étude BCIRG006, l'incidence de réactions allergiques selon la classification NCI-CTC v 2.0 était de 9,4 %, de 12,3 % et de 14,9 % dans les groupes AC→T, AC→TH et TCH, respectivement.

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

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

Thrombose / embolie

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

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

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

Diarrhée

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

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

Dans l'étude ToGA (BO18255) sur le cancer gastrique métastatique, 109 patients (37 %) du groupe de traitement à base de trastuzumab, comparativement à 80 patients (28 %) du groupe témoin, ont présenté une diarrhée, quel qu'en soit le grade. Selon les critères de gravité 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 femmes atteintes de CSM, l'incidence d'hépatotoxicité de grade 3 ou 4^c (selon l'OMS) a été de 6 % chez les patientes traitées par le trastuzumab plus anthracycline et cyclophosphamide, comparativement à 8 % dans le groupe anthracycline-cyclophosphamide sans trastuzumab. L'hépatotoxicité a été moins fréquente avec l'association trastuzumab-paclitaxel qu'avec le paclitaxel (7 % vs 15 %).

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

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

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

^c Toxicité hépatique de grade 3 selon l'OMS : Bilirubine – 5,1-10 x N, Transaminases (ASAT/ALAT) – 5,1-10 x N, Phosphatase alcaline – 5,1-10 x N, alors que N est la limite supérieure de la normale de la population à l'étude. Toxicité hépatique de grade 4 selon l'OMS : Bilirubine – >10 x N, Transaminases (ASAT/ALAT) – >10 x N, Phosphatase alcaline – >10 x N, alors que N est la limite supérieure de la normale de la population à l'étude.

Tableau 22 Fréquences d'augmentation de grade 3-4 de la créatinine sérique dans les études sur le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce				
Étude	Groupe		Augmentation de grade 3-4 de la créatinine sérique	
	Schéma	N	N	%
HERA	Observation seulement	1 708	0	0.0
	1-an de trastuzumab	1 678	0	0.0
NSABP B-31	AC→T	885	1	0.1
	AC→TH	1 030	0	0.0
NCCTG N9831	AC→T	766	0	0.0
	AC→TH	969	0	0.0
BCIRG-006	AC→T	1 041	6	0.6
	AC→TH	1 077	3	0.3
	TCH	1 056	1	0.1

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

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

Troubles hématologiques et lymphatiques

Dans l'étude ToGA (BO18255) sur le cancer gastrique métastatique, le pourcentage total de patients ayant présenté une manifestation indésirable de grade ≥ 3 selon 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.

Tableau 23 Troubles hématologiques et lymphatiques : manifestations indésirables de grade ≥ 3 les plus souvent signalées, avec un taux d'incidence ≥ 1 %		
	FP / cisplatine (N = 290) (% de patientes dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab / FP /cisplatine (N = 294) (% de patientes dans chaque groupe de traitement)
Neutropénie	30 %	27 %
Anémie	10 %	12 %
Neutropénie fébrile	3 %	5 %
Thrombopénie	3 %	5 %
Leucopénie	<1 %	2 %

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Cancer du sein au stade précoce

Essai HERA

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

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 polymorphe, 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, mucosité 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, pétéchies / purpura, saignement rectal / hématochézie

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

Infection / neutropénie fébrile : infection liée au cathéter

Lymphatique : lymphatique - autre

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

Musculosquelettique : arthrite, faiblesse musculaire, ostéonécrose

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

Non codé : terme brut inconnu

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

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

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

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

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

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

Gastro-intestinal : colite, ulcère duodénal (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 / syndrome méningé / 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 pérectale (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, ascites, 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 de l'estomac, abcès parodontal, proctite, hémorragie rectale, sialadénite, atonie de l'estomac, stomatite, décoloration de la langue, trouble de la langue, œdème de la langue, troubles dentaires, malformation dentaire, vomissements

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

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

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

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

Système nerveux : rêves anormaux, démarche anormale, agitation, amnésie, anxiété, ataxie, stimulation du SNC, coma, délire, dépression, étourdissements, bouche sèche, dysautonomie, labilité émotionnelle, paralysie faciale, grand mal, hyperesthésie, hyperkinésie, hypoesthésie, hypokinésie, iléus, incoordination, augmentation de la salivation, myélite, myoclonie, nervosité, névralgie, nystagmus,

paresthésie, névrite périphérique, diminution des réflexes, somnolence, 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 polymorphe, dermatite exfoliative, dermatite fongique, furonculose, trouble des cheveux, zona, hirsutisme, ichthyose, érythème maculopapuleux, 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 extraoculaire, trouble oculaire, hémorragie oculaire, glaucome, kératite, trouble du larmoiement, mydriase, ophtalmie, otite moyenne, parosmie, ptose, 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 vulvovaginal, vulvo-vaginite.

Cancer gastrique métastatique

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

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

Troubles oculaires : sécheresse oculaire.

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales inférieures, hémorragie des hémorroïdes, gonflement des lèvres.

Organisme entier et point d'injection : maladie pseudogrippale, trouble des muqueuses.

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

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

Épreuves de laboratoire : augmentation du taux d'alanine-aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux sanguin de 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 érythrocytaire.

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

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

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

Troubles rénaux et urinaires : trouble rénal.

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

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

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Tableau 24 Manifestations indésirables survenues après la commercialisation	
Classification par discipline médicale	Manifestation indésirable
Infections et infestations	Cystite
	Sepsie neutropénique
Affections hématologiques ou lymphatiques	Hypoprothrombinémie
	Thrombopénie immunitaire
Affections immunitaires	Réaction anaphylactoïde
	Réaction anaphylactique
	Choc anaphylactique
Affections du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale
Affections oculaires	Madarose
Affections cardiaques	Choc cardiogénique
	Tachycardie
	Épanchement péricardique
Affections respiratoires, thoraciques ou médiastinaux	Bronchospasme
	Diminution de la saturation en oxygène
	Insuffisance respiratoire
	Maladie pulmonaire interstitielle
	Infiltration pulmonaire
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
	Détresse respiratoire
	Fibrose pulmonaire
	Hypoxie
	Œdème laryngé
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 25, ci-dessous, décrit les manifestations indésirables signalées chez les patients ayant reçu du trastuzumab.

Tableau 25 Manifestations indésirables	
Classification par discipline médicale	Manifestation indésirable
Infections et infestations	Méningite
	Bronchite
Trouble sanguins et lymphatiques	Leucémie
Troubles nerveux	Trouble cérébrovasculaire
	Léthargie
	Coma
Troubles de l'oreille ou du labyrinthe	Vertiges
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hoquet
	Dyspnée d'effort
Troubles gastro-intestinaux	Gastrite
	Pancréatite
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Douleurs musculosquelettiques
Troubles rénaux	Dysurie
Troubles de l'appareil reproducteur et du système urinaire	Douleurs mammaires
Troubles généraux et au point d'administration	Gêne thoracique

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

L'administration concomitante d'une chimiothérapie (soit anthracycline-cyclophosphamide, soit paclitaxel) ne semblait pas influencer 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 OGIVRI en association avec le pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

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

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

10.2 Pharmacocinétique

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

Cancer du sein au stade précoce / cancer du sein métastatique

Une étude de pharmacocinétique de population a été réalisée avec les données des études de phase I, II et III pour estimer la pharmacocinétique du trastuzumab à l'état d'équilibre chez des patientes ayant reçu une dose d'attaque de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg. D'après cette évaluation, la clairance typique du trastuzumab était de 0,225 L/jour et son volume de distribution typique était de 2,95 L, avec une demi-vie terminale de 28,5 jours (intervalle de confiance à 95 % : 25,5-32,8 jours). La variabilité interindividuelle de la clairance et du volume de distribution était de 43 % et de 29 % (coefficient de variation) respectivement. Ces valeurs sont inférieures à celles obtenues avec le modèle de base. Une ASC hebdomadaire à l'état d'équilibre de 578 mg•jour/L, un pic sérique de 110 mg/L et un creux sérique de 66 mg/L devraient être atteints en 143 jours, ou environ 20 semaines. Il faut noter que ces valeurs représentent les complexes libre et dimérique du trastuzumab, le test utilisé ne pouvant pas 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 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, à qui l'on a administré du trastuzumab à raison d'une dose d'attaque initiale de 8 mg/kg suivie de doses d'entretien de 6 mg/kg administrées à intervalles de trois semaines, on a observé l'atteinte d'un état d'équilibre (voir le tableau 26 ci-dessous). Les concentrations étaient comparables à celles signalées auparavant chez les patientes atteintes d'un CSM.

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

Paramètre de pharmacocinétique	Cycle 18 (Trastuzumab pendant un an))
Moyenne ± E.-T. (n)	
C _{max} (µg/mL)	225 ± 30 (30)
Concentration – Jour 21* (µg/mL)	68,9 ± 14 (28)
Concentration – Jour 42 (µg/mL)	30,7 ± 14 (28)
ASC _{0-21j} (jour•µg/mL)	2260 ± 340 (28)

Paramètre de pharmacocinétique	Cycle 18 (Trastuzumab pendant un an))
ASC _{0-42j} (jour•µg/mL)	3270 ± 560 (28)
Demi-vie (jours)	18,8 ± 7,2 (29)

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

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

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

Cancer gastrique métastatique

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

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les fioles d'OGIVRI (trastuzumab) sont stables à une température de 2 à 8 °C avant la reconstitution jusqu'à la date de péremption indiquée sur chaque fiole.

Les fioles non ouvertes d'OGIVRI peuvent être retirées du réfrigérateur et conservées à une température pouvant atteindre 25 °C, pendant une seule période d'un maximum de 3 mois. Au bout de 3 mois, les fioles conservées dans ces conditions doivent être jetées. Un espace est prévu sur la boîte pour l'inscription de la date de mise au rebut.

Les fioles d'OGIVRI à 440 mg/mL 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 d'OGIVRI est reconstituée avec de l'eau stérile pour injection (non fournie), qui ne contient aucun agent de conservation, il a été démontré qu'elle demeurerait stable du point de vue physique et chimique pendant jusqu'à 10 jours à 2 °C – 8 °C, toutefois, du point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement, et toute portion inutilisée doit être éliminée. **Ne pas congeler la solution d'OGIVRI reconstituée.**

La solution d'OGIVRI pour perfusion diluée dans des sacs de chlorure de polyvinyle, de polypropylène, de polyéthylène ou de polyoléfine contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP lorsque reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection, est stable pendant jusqu'à 24 heures à 2°C - 8°C. Lorsqu'elle est reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, on a démontré que la solution pour perfusion demeurerait stable, physiquement et chimiquement, pour 60 jours à 2°C - 8°C ou pendant 24 heures à des températures atteignant 30 °C.

Toutefois, sur le plan microbiologique, la solution reconstituée (si l'eau stérile pour injection est utilisée) et la solution pour perfusion d'OGIVRI doivent être utilisées immédiatement puisqu'elles ne contiennent aucun agent de conservation efficace. Le produit n'a pas été conçu pour être entreposé après reconstitution et dilution, à moins que cette dilution ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la responsabilité des délais et conditions d'utilisation incombe à l'utilisateur.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Élimination des seringues et objets pointus

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

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

Élimination des médicaments inutilisés ou périmés

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Trastuzumab

Nom chimique : anticorps monoclonal humanisé anti-HER2

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$

La masse moléculaire relative de la substance médicamenteuse intacte de trastuzumab (incluant la modification post-translationnelle et excluant la lysine C terminale) est d'environ 148054 ± 15 daltons.

Formule de structure :

```
Bmab-200 PGS LC:
      23
1  DIQMTQSPSS LSASVGDRVITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS
      88
51  ASFLYSGVPS RFGSGRSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQO HYTTPPTFGQ
      134
101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
      194
151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      214
201 LSSPVTKSFN RGECD-----

Bmab-200 PGS HC:
      22
1  EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVAR
      96
51  IYPTNGYTRY ADSVGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG
      147
101 GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
      203      223      229      232
151 DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
      264
201 YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
      324
251 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
      370
301 STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
      428
351 VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
      488
401 LDSGDGFFLY SKLTVDKSRW QGQNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
      548
```

--- indique la liaison disulfure

Le soulignement gras indique les régions déterminant la complémentarité
La cystéine (C) 229 et 232 marquée d'astérisques (*) est impliquée dans la formation de liaison disulfure entre chaînes lourdes.

HC : N300 = site de glycosylation.

*la représentation est avec lysine C-terminale et sans modification post-translationnelle
C450 K est supprimé en raison de l'expression dans les cellules CHO et le traitement par les enzymes B carboxypeptidase lors du processus de culture cellulaire.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Études pivot

Les études cliniques menées pour étayer la similitude entre OGIVRI et le médicament biologique de référence comprenaient :

- Une étude de pharmacocinétique (PK) comparative, MYL-Her-1001 (étude croisée avec permutation) auprès de volontaires sains de sexe masculin.
- Une étude de pharmacocinétique (PK) comparative, MYL-Her-1002 (étude parallèle) auprès de sujets sains de sexe masculin.
- Une étude comparative sur l'efficacité et l'innocuité, MYL-Her-3001 auprès de patientes non traitées atteintes de cancer du sein métastatique (CSM) HER2-positif.

Une vue d'ensemble des protocoles d'étude et des paramètres démographiques des patients inscrits dans chacune des études cliniques est présentée dans le tableau 27.

Tableau 27 – Résumé des protocoles d'études et des paramètres démographiques des patients

Numéro d'étude	Protocole d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (Éventail)
Études pivot				
MYL-Her-1001	Étude croisée avec permutation, unicentrique, à dose unique, à répartition aléatoire et à double insu, comportant 2 périodes pour évaluer la bioéquivalence, l'innocuité et la tolérabilité d'OGIVRI versus Herceptin-UE	OGIVRI, Herceptin-UE Dose unique de 8 mg/kg IV Dose IV unique administrée pendant 90 min	Sujets sains de sexe masculin 22 répartis; 22 traités; 19 ayant complété	28 ans (18-45)

Numéro d'étude	Protocole d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (Éventail)
	auprès de volontaires sains			
MYL-Her-1002	Étude de type parallèle à 3 groupes, unicentrique, à dose unique et à répartition aléatoire, menée à double insu pour évaluer la bioéquivalence d'OGIVRI versus Herceptin-UE, OGIVRI versus Herceptin-EU, ainsi que Herceptin-UE versus Herceptin-EU auprès de volontaires sains	OGIVRI, Herceptin-UE, Herceptin-EU 8 mg/kg single dose IV Dose unique IV administrée pendant 90 min	Sujets sains de sexe masculin 132 répartis; 132 traités; 121 ayant complété/	31,9 ans (19-55)
MYL-Her-3001	Une étude à groupes parallèles, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu pour comparer l'efficacité et l'innocuité d'OGIVRI plus docétaxel ou paclitaxel (c.-à-d., taxane) versus Herceptin-UE plus une taxane auprès de patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-positif	OGIVRI, Herceptin-UE Dose de charge de 8 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 8 cycles IV Partie 1 (OGIVRI ou Herceptin-UE en association avec une taxane) : 24 semaines (Semaines 1-24) Partie 2 (OGIVRI ou Herceptin-UE en monothérapie) : 24 semaines (Semaines 25-48)	Patientes atteintes de CSM HER2+ 500 réparties; 493 traitées; 356 ayant complété la Partie 1; 214 ayant complété la Partie 2	OGIVRI : 54,3 ans (26-79) Herceptin-UE : 52,9 ans (26-82)

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

14.2.1 Pharmacocinétique

Lors de la comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'OGIVRI versus le trastuzumab (UE), l'estimation ponctuelle pour la $C_{\max}$ était de 94,2 %, et les intervalles de confiance à 90 % (IC) pour les moyennes géométriques des $ASC_{\text{dern.}}$ demeuraient à l'intérieur des limites prédéfinies de 80,0 % à 125,0 %.

Tableau 28 : Analyses des paramètres pharmacocinétiques (à partir de données mesurées) Étude MYL-Her-1001

Paramètre (unités)	Moyenne géométrique des moindres carrés		Rapport des moyennes des moindres carrés	Rapport des intervalles de confiance à 90 %
	OGIVRI N=19	Trastuzumab-UE N=19		
$ACS_{\text{dern.}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	45212	47243	95,7 %	90,5 % - 101,2 %
ACS_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	45266	47294	95,7 %	90,5 % - 101,2 %
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	165,4	175,6	94,2 %	
$T_{\max}$ (h)	1,5^	1,5^		
$T_{1/2}$ (h)	173,8	177,8		
$T_{1/2}$ (jour)	7,2	7,4		

^médian

Lors de la comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'OGIVRI versus le trastuzumab (UE), l'estimation ponctuelle pour la $C_{\max}$ était de 104,0 %, et les intervalles de confiance à 90 % (IC) pour les moyennes géométriques des $ASC_{\text{dern.}}$ demeuraient à l'intérieur des limites prédéfinies de 80,0 % à 125,0 %.

Tableau 29 : Analyses des paramètres pharmacocinétiques (à partir de données mesurées) : Étude MYL-Her-1002

Paramètre (unités)	Moyenne géométrique des moindres carrés			Rapport des moyennes des moindres carrés UE	Rapport des IC à 90 % UE	Rapport des moyennes des moindres carrés EU	Rapport des IC à 90 % EU	Rapport des moyennes des moindres carrés EU/UE	Rapport des IC à 90 % EU/UE
	OGIVRI N=42	Trastuzumab-UE N=41	Trastuzumab-EU N=37						
ASC_{dern.} (µg·h/mL)	49029	50690	51377	96,7 %	90,9 %-102,9 %	95,4 %	89,5 %-101,7 %	101,4 %	95,1 % -108,1 %
ASC_{inf} (µg·h/mL)	49200	50927	51756	96,6 %	90,8 %-102,8 %	95,1 %	89,2 %-101,4 %	101,6 %	95,3 % -108,4 %
C_{max} (µg/mL)	205,4	197,6	203,5	104,0 %		101,0 %		103,0 %	
T_{max} (h)	2,552	2,389	2,332						
T_{1/2} (h)	154,8	165,9	170,0						
T_{1/2} (jour)	6,5	6,9	7,1						

14.2.2 Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité

Innocuité

Les types, la fréquence et la gravité des effets indésirables associés au médicament biosimilaire étaient comparables aux effets associés au médicament biologique de référence.

Efficacité

MYL-Her-3001

L'étude sur l'efficacité clinique et l'innocuité comparative MYL-Her-3001 a été conçue pour exclure toute différence clinique significative entre OGIVRI et Herceptin accrédité-UE. L'étude comprenait des patientes chez lesquelles ont été confirmés par histologie un diagnostic de cancer du sein métastatique, et qui n'avaient pas reçu antérieurement un traitement systémique dans le cadre de la maladie métastatique, et chez lesquelles l'amplification du gène HER2 avait été confirmée par hybridation *in situ* en fluorescence (analyse FISH), ou la surexpression de HER2 avait été définie par épreuve immunohistochimique (définie comme IHC3+, ou IHC2+ avec confirmation FISH).

Le profil démographique du groupe OGIVRI était semblable à celui du groupe Herceptin en matière de taille, poids, race, et surface corporelle. Pour ce qui concerne l'âge, la moyenne d'âge du groupe Herceptin était de 52,9 ans et celle du groupe OGIVRI était de 54,3 ans. La proportion de patients de moins de 50 ans était de 37,7 % dans le groupe Herceptin et de 32,2 % dans le groupe OGIVRI.

La comparabilité d'OGIVRI et du trastuzumab a été démontrée puisque l'intervalle de confiance bilatérale à 95 % du rapport de risque du TRG à la semaine 24 était à l'intérieur des limites prédéfinies de l'intervalle d'équivalence [0,81 à 1,24].

Tableau 30 : Meilleur taux de réponse global (TRG) à la semaine 24 et rapport du meilleur TRG (Population ITT1; Étude MYL-Her-3001)

Réponse		OGIVRI + taxane (N = 230)	Herceptin + taxane (N = 228)
Réponse complète (RC)	n (%)	3 (1,3)	0 (0,0)
Réponse partielle (RP)	n (%)	157 (68,3)	146 (64,0)
Maladie stable (MS)	n (%)	48 (20,9)	49 (21,5)
Maladie progressive (MP)	n (%)	9 (3,9)	20 (8,8)
N/E	n (%)	13 (5,7)	13 (5,7)
Taux de réponse global	n (%)	160 (69,6)	146 (64,0)
IC à 90 %		(64,57, 74,56)	(58,81, 69,26)
IC à 95 %		(63,62, 75,51)	(57,81, 70,26)
Rapport OGIVRI:Herceptin		1,09	
IC à 95 %		(0,954, 1,237)	

IC : intervalle de confiance, ITT : intention de traiter, N/E : non évaluable

N : nombre de patients dans le groupe de traitement, n : nombre de patients avec données disponibles.

Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients dans la population ITT1.

L'équivalence était déclarée si l'IC à 90 % CI du rapport se situe entièrement à l'intérieur de la marge d'équivalence de (0,81, 1,24). Les IC à 90 % et à 95 % ont été calculés selon l'échelle des logarithmes naturelle et retransformés à l'échelle originale à l'aide de la fonction exponentielle.

14.3 Immunogénicité

Étude MYL-Her-3001

Dans le cadre de l'étude MYL-Her-3001, l'immunogénicité d'OGIVRI et de Herceptin était évaluée en mesurant les taux d'anticorps anti-médicament (AAM) dans les échantillons de sang prélevés en début d'étude (avant la perfusion) et aux jours 43, 85, 127, 169, 253 et 337 de chaque période de traitement. Parmi tous les patients présentant des résultats positifs pour les AAM au moins une fois à un point dans le temps après le début de l'étude, sans égard au résultat en début d'étude, le taux global d'AAM était de 3,9 % (9/247) dans le groupe OGIVRI et de 4,4 % (10/246) dans le groupe Herceptin. Les titres d'anticorps étaient faibles dans les deux groupes, peu importe le point dans le temps.

14.4 Essais cliniques – médicament biologique de référence

Cancer du sein au stade précoce

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

- L'essai HERA était conçu pour comparer un traitement par le trastuzumab administré toutes les trois semaines, pendant un an, à l'observation chez des patientes atteintes de cancer du sein au

stade précoce HER2+ après une chirurgie, une chimiothérapie établie et une radiothérapie (le cas échéant).

- Les études NSABP B-31 et NCCTG N9831, qui englobent l'analyse conjointe, étaient conçues pour évaluer l'utilité clinique de l'association du traitement par le trastuzumab et le paclitaxel après une chimiothérapie AC chez des patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+ après une chirurgie. De plus, l'étude NCCTG N9831 évaluait l'ajout de trastuzumab de façon séquentielle après la chimiothérapie AC-paclitaxel chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+, après la chirurgie.
- L'étude BCIRG-006 était conçue pour évaluer l'association du trastuzumab au docétaxel après la chimiothérapie AC ou en association avec le docétaxel et le carboplatine chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+, après la chirurgie.

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

Les patientes admissibles dans les quatre études comprenaient des patientes présentant un adénocarcinome du sein non métastatique et opérable dont les tumeurs surexprimaient HER2 et qui présentaient une atteinte ganglionnaire ou aucune atteinte ganglionnaire mais à risque élevé. Les définitions utilisées dans chaque protocole figurent au tableau 32.

Tableau 32 Populations admissibles dans les études sur le cancer du sein au stade précoce, par catégorie TNM^a					
ÉTUDE	Version de TNM de l'AJCC	T	N	M	Commentaire
HERA	Manuel de stadification, 5 ^e édition (1997)	≥T1c, T2, T3, pT4	N0, N1, N2, N3	M0	Chimiothérapie (néo) adjuvante antérieure exigée. Radiothérapie antérieure exigée en cas d'atteinte ganglionnaire (axillaire, mammaire interne) ou de maladie pT4.
NSABP B-31	Manuel de stadification, 5 ^e édition (1997) <i>Mis à jour en mai 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 et pathologique)	cN0, cN1 <i>Mis à jour en mai 2003 pour :</i> cN0, cN1 and pN1, pN2a, pN3a	M0	Aucune chimiothérapie ni radiothérapie antérieure autorisée. Irradiation complète du sein exigée pendant l'étude; irradiation partielle du sein ou irradiation mammaire interne interdite.
NCCTG N9831	Manuel de stadification, 5 ^e édition (1997)	T1, T2, T3	pN1, pN2 (minimum 1/6 ganglions)	M0	Aucune chimiothérapie ni radiothérapie antérieure autorisée. Irradiation du sein et des ganglions lymphatiques régionaux pendant l'étude, selon le radiothérapeute.
		T1c (ER-/PR- uniquement), T2, T3	pN0 (minimum ganglion sentinelle ou 1/6 ganglions)		
BCIRG-006	Manuel de stadification, 5 ^e édition (1997) [non spécifié dans le protocole]	T1, T2, T3	pN1, pN2 (minimum 1/6 ganglions)	M0	Aucune chimiothérapie ni radiothérapie antérieure autorisée. Irradiation du sein et des ganglions lymphatiques régionaux pendant l'étude, selon le radiothérapeute.
		≥T2, or ER-/PR-, ou nucléaire de grade 2-3, ou âge <35 ans	pN0 (minimum ganglion sentinelle ou 1/6 ganglions)		

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

Essai HERA

Le trastuzumab a été évalué comme traitement adjuvant dans le cadre de l'essai HERA, un essai multicentrique et randomisé visant à comparer un traitement par le trastuzumab administré toutes les trois semaines pendant un an et pendant deux ans, et la mise en observation chez des patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 au stade précoce, après une chirurgie, une chimiothérapie établie ou une radiothérapie (le cas échéant). De plus, on a comparé le traitement par le trastuzumab pendant deux ans avec le traitement par le trastuzumab pendant un an, avec pour objectif

d'évaluer la supériorité d'un traitement de deux ans par rapport à celui d'un an. Les échantillons de tumeur mammaire étaient exigés pour montrer la surexpression de HER2 (3+ à l'IHC) ou l'amplification génique (analyse FISH) tel que déterminé par un laboratoire central.

Les patientes assignées au groupe trastuzumab recevaient une dose d'attaque de 8 mg/kg, suivie de doses d'entretien de 6 mg/kg administrées à intervalles de trois semaines pendant un an ou pendant deux ans. Le traitement par le trastuzumab 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 le trastuzumab 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 33 (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce](#) pour une description des données d'innocuité de l'essai HERA).

Tableau 33 Résultats de l'efficacité à un an dans l'essai HERA : Résultats après un suivi médian de 12 mois* et de 8 ans**				
	Suivi médian de 12 mois		Suivi médian de 8 ans	
Paramètre	Observation N=1 693	Trastuzumab pendant 1 an N = 1 693	Observation N=1 697***	Trastuzumab pendant 1 an N=1 702***
Survie sans maladie (SSM)				
- Nombre de patientes avec manifestations	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Nombre de patientes sans manifestations	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Valeur <i>p</i> vs mise en observation	<0,0001			
Risque relatif vs mise en observation	0,54		0,76	
Intervalle de confiance ajusté (99,9 %)	(0,38, 0,78)			
Survie sans récurrence				
- Nombre de patientes avec manifestations	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Nombre de patientes sans manifestations	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)

Tableau 33 Résultats de l'efficacité à un an dans l'essai HERA : Résultats après un suivi médian de 12 mois* et de 8 ans**				
	Suivi médian de 12 mois		Suivi médian de 8 ans	
Paramètre	Observation N=1 693	Trastuzumab pendant 1 an N = 1 693	Observation N=1 697***	Trastuzumab pendant 1 an N=1 702***
Risque relatif vs mise en observation	0,51		0,73	
Survie sans maladie à distance				
- Nombre de patientes avec manifestations	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Nombre de patientes sans manifestations	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Risque relatif vs mise en observation	0,50		0,76	
Survie globale (décès)				
- Nombre de patientes avec manifestations	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Nombre de patientes sans manifestations	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
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 patientes du groupe sous observation au groupe sous trastuzumab).

***Une divergence s'est glissée dans la taille globale de l'échantillon en raison du petit nombre de patientes randomisées 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 trastuzumab (pendant un an et pendant deux ans) par rapport au groupe sous observation), présenté afin de refléter le seuil de $p \leq 0,0010$ de la comparaison de trastuzumab pendant un an par rapport au groupe sous observation. L'intervalle représente l'intervalle de confiance à 99,9 %.

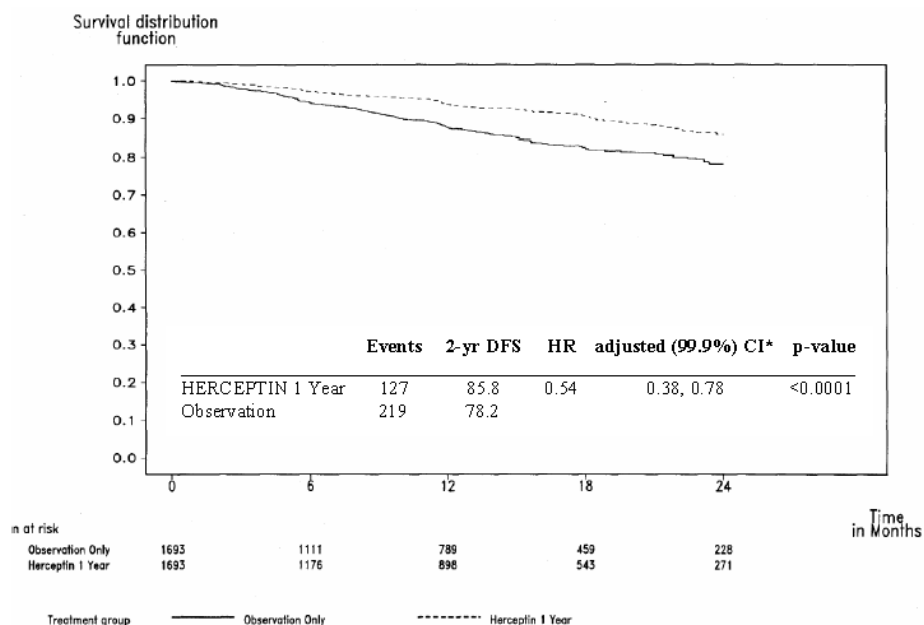
Les résultats liés à l'efficacité de l'analyse préliminaire dépassaient le seuil statistique prédéfini au protocole de 0,0010 pour la comparaison entre le traitement par le trastuzumab pendant un an et le groupe sous observation. Après un suivi médian de 12 mois, le rapport des risques pour la survie 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 trastuzumab (voir figure 1).

Une analyse finale a été effectuée après un suivi médian de 8 ans, montrant que le traitement par le trastuzumab pendant un an était associé à une réduction du risque de 24 % par rapport au groupe sous observation (RR = 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 le trastuzumab pendant un an.

Dans l'analyse finale, la supériorité du traitement par le trastuzumab pendant deux ans par rapport au traitement par le trastuzumab pendant un an n'a pu être démontré (RR 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 RR pour la SG de 0,98 (IC à 95 % non ajusté : 0,83, 1,15); valeur $p = 0,78$. Le taux d'événements liés 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 patientes 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 %).

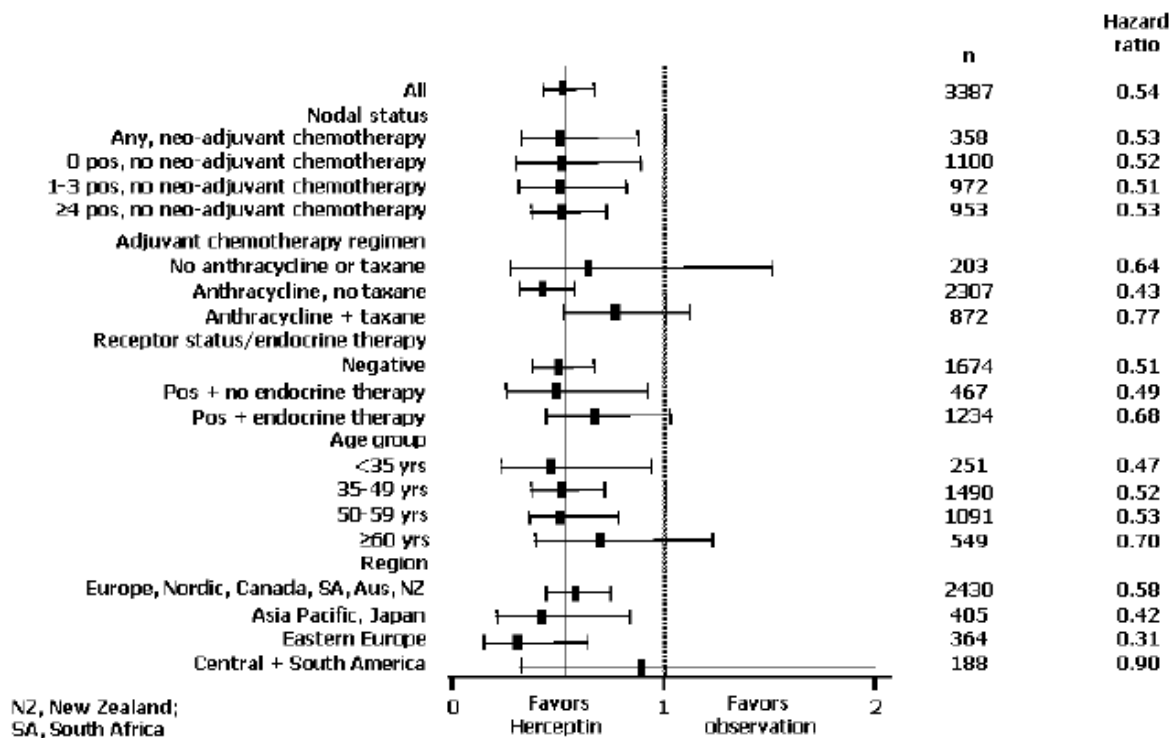
Figure 1
Courbe Kaplan-Meier sur la survie sans maladie
(Après un suivi médian de 12 mois)



* Intervalle de confiance ajusté (pour l'analyse préliminaire et les deux comparaisons de chacun des groupes sous trastuzumab (pendant un an et pendant deux ans) par rapport au groupe sous observation), présenté afin de refléter le seuil de $p \leq 0,0010$ de la comparaison de trastuzumab 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 figure 2).

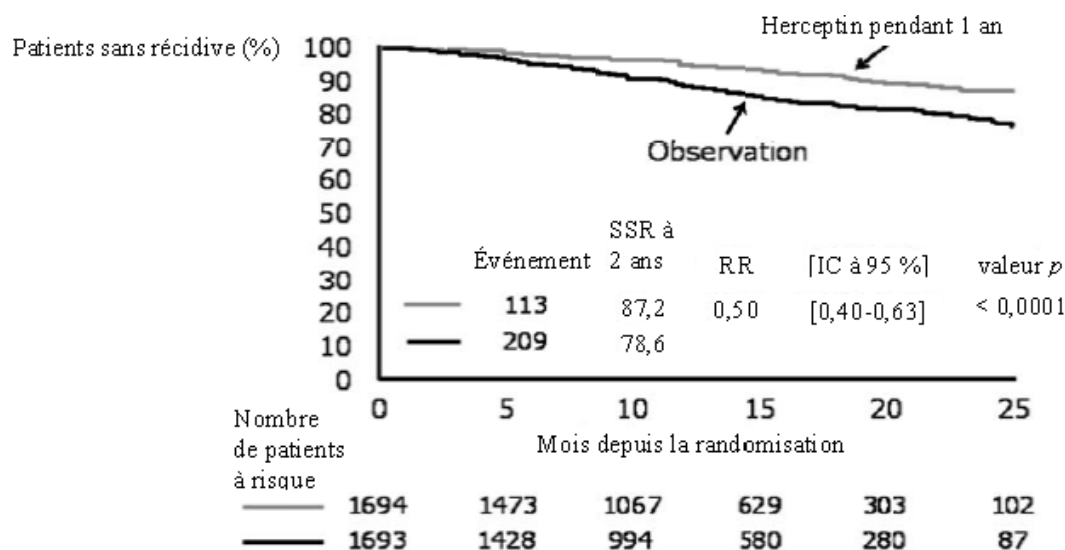
Figure 2
Risques relatifs et intervalles de confiance à 95 % pour la survie sans maladie, par sous-groupe
(après un suivi médian de 12 mois)



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

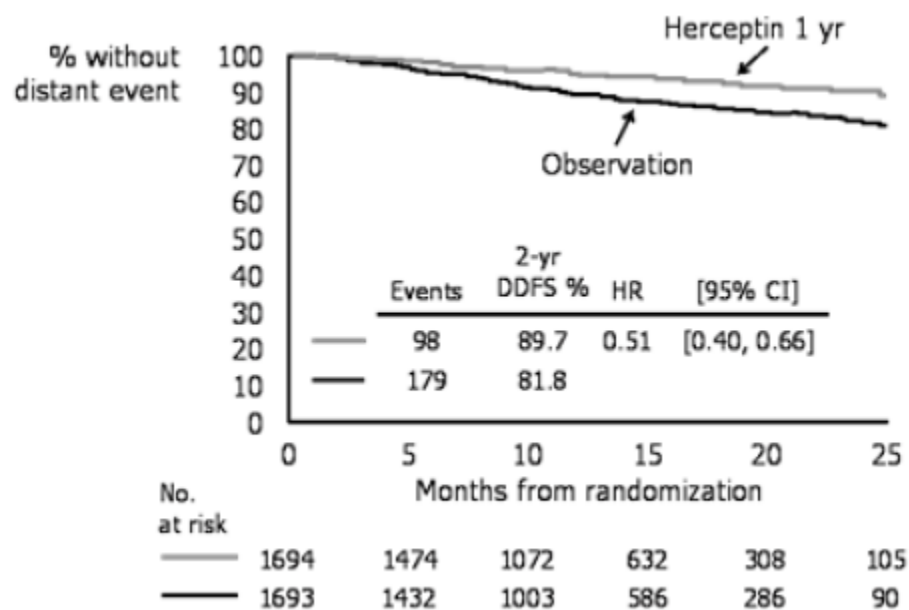
Vingt-et-une (1,2 %) patientes du groupe trastuzumab et 16 (0,9 %) patientes du groupe sous observation présentaient des métastases dans le SNC comme premier site de récurrence.

Figure 3
Courbe Kaplan-Meier sur la survie sans récurrence
(Après un suivi médian de 12 mois)



Note : L'IC à 95 % n'est pas ajusté pour les essais multiples.

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



Note : L'IC à 95 % n'est pas ajusté pour les essais multiples.

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

Au total, 3 752 patientes étaient évaluable pour l'analyse de l'efficacité au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie. Pour les deux études combinées, le suivi médian à partir du moment de la randomisation était de 1,8 an pour le groupe recevant la chimiothérapie seule et de 2,0 ans pour le groupe recevant le trastuzumab et la chimiothérapie. Les résultats de l'efficacité sont présentés au tableau 34 et à la figure 5. Pour le principal critère d'évaluation, la survie sans maladie, l'ajout de trastuzumab 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 34 : Analyse conjointe – Résultats de l'efficacité des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie* (population en ITT)

	AC→T ^a n=1880	AC→T+ trastuzumab ^a n=1872		
	Patientes ayant présenté une manifestation	Patientes ayant présenté une manifestation	Risque relatif ^b (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i> ^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

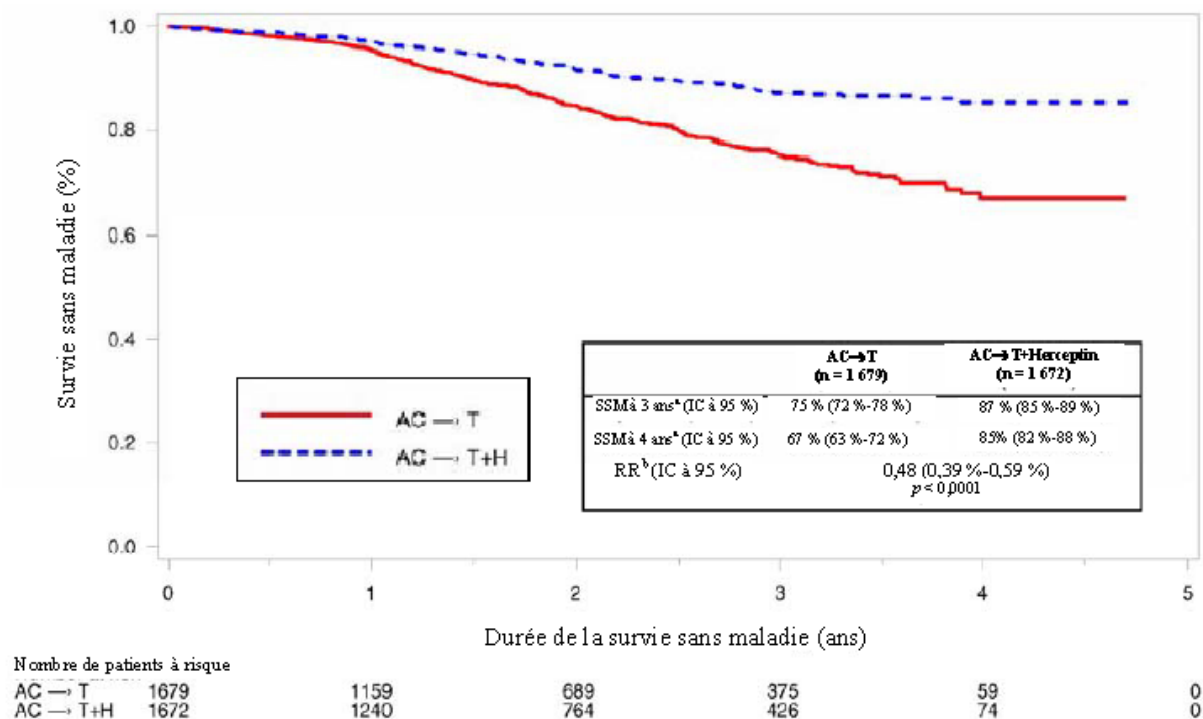
IC = intervalle de confiance.

La survie sans maladie était définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une récurrence, d'un cancer du sein contralatéral, 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 patientes du groupe AC→T et de 2,0 ans pour les patientes 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 trastuzumab (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 Haenszel-Mantel stratifié.
- ^d n.s. = non significatif

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



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

L'analyse finale prévue de la survie globale faisant partie de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 a été effectuée après la survenue de 707 décès (suivi médian de 8,3 ans dans le groupe sous AC→T+H). Le traitement par AC→T+H a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SG 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).

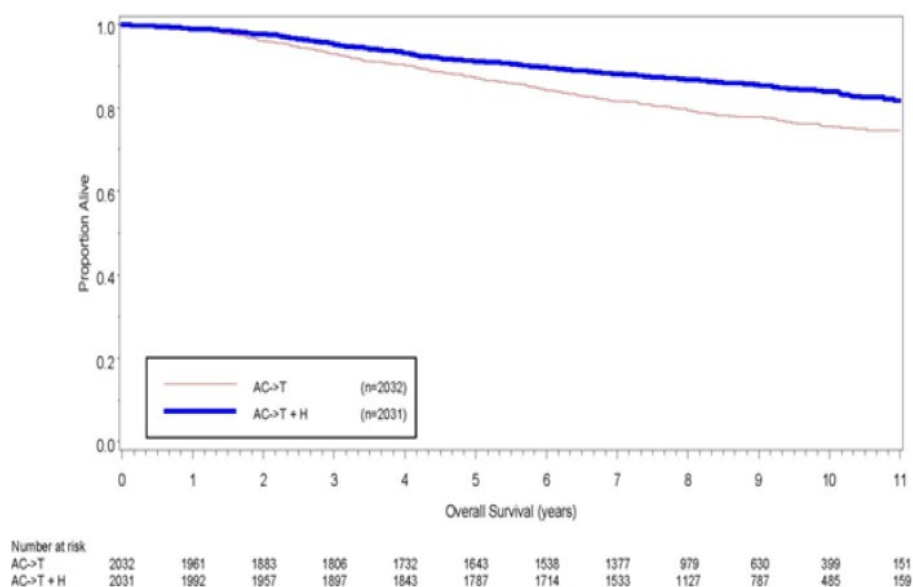
Les résultats finaux quant à la SG de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sont résumés au tableau 35.

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

	AC→T ^a n=2 032	AC→T+ trastuzumab ^a n=2 031		
	Nbre avec événement	Nbre avec événement	RRI (IC à 95,1 %)	Valeur <i>p</i>
Survie globale	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	0,64 (0,55–0,74)	< 0,0001

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

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



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

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 patientes 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 par voie i.v. en bolus i.v. de 5 à 60 minutes. Trois semaines après le dernier traitement par AC (à savoir au jour 1 du cycle 5), une dose d'attaque de 4 mg/kg de trastuzumab était administrée sous forme de perfusion i.v. de 90 minutes. À compter du jour 8 du cycle 5, une dose de trastuzumab de 2 mg/kg était administrée en perfusion i.v. de 30 minutes toutes les semaines. Le docétaxel à 100 mg/m² était administré en perfusion i.v. de 1 heure toutes les 3 semaines pendant quatre cycles, à compter du jour 2 du cycle 5 puis au jour 1 de tous les cycles subséquents. À compter de 3 semaines après le dernier traitement par le docétaxel, une dose de trastuzumab de 6 mg/kg était administrée en perfusion i.v. de 30 minutes toutes les 3 semaines.

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

Le trastuzumab en association avec le docétaxel et le carboplatine (TCH) constitue un schéma thérapeutique sans anthracycline et, par conséquent, l'évaluation de ce schéma thérapeutique dans le cadre de l'étude BCIRG006 a permis de formellement examiner un schéma thérapeutique moins cardiotoxique pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce.

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 36 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 (Haenszel- Mantel)	Rapport des risques vs AC→T** (IC à 95 %)
Survie sans maladie Nombre de patientes ayant présenté l'événement	195	134	< 0,0001	0,61 (0,44 - 0,85)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patientes ayant présenté l'événement	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 était estimé par régression de Cox stratifiée par le nombre de ganglions positifs et le statut des récepteurs hormonaux.

***Critère d'évaluation secondaire

Tableau 37 Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG006 AC→T vs TCH				
Paramètre	AC→T (N=1 073)	TCH (N=1 074)	Valeur p vs AC→T (Haenszel- Mantel)	Rapport des risques vs AC→T** (IC à 95 %)
Survie sans maladie Nombre de patientes ayant présenté l'événement	195	145	0,0003	0,67 (0,49 - 0,92)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patientes ayant présenté l'événement	80	56	***	0,66 (0,47 - 0,93)

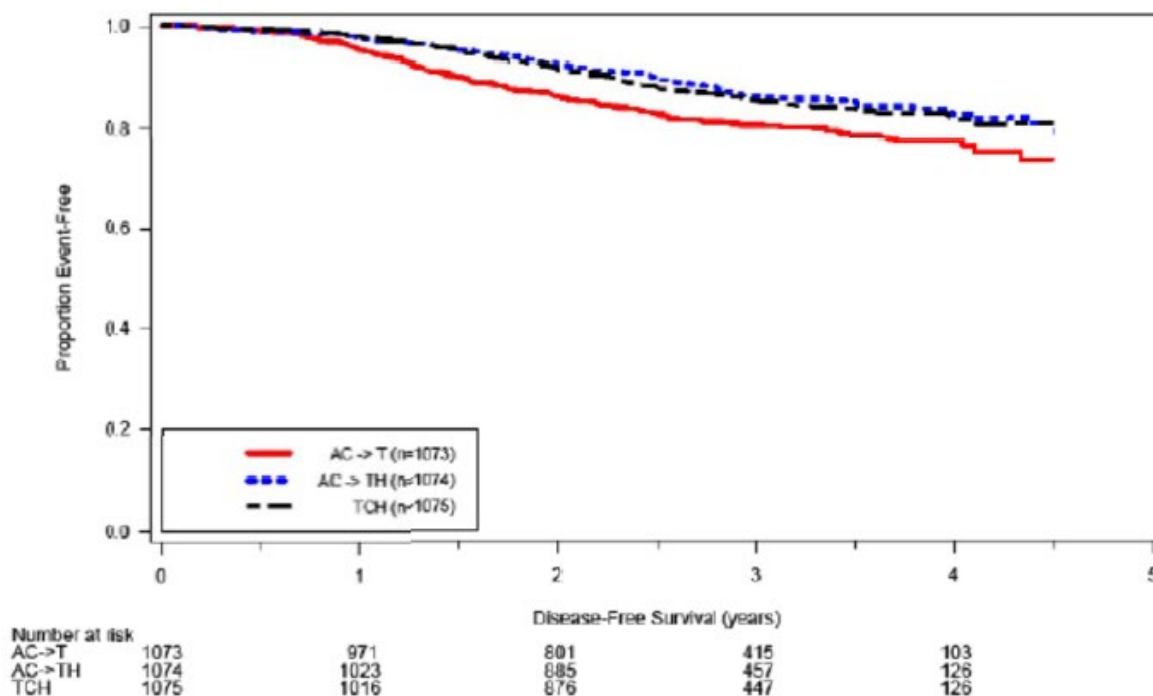
AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab;
IC = intervalle de confiance

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

**Le rapport des risques 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 patientes de l'étude BCIRG-006



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

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

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

Tableau 38 Efficacité en première intention dans les essais cliniques de phase III						
	<i>Résultats combinés</i>		<i>Sous-groupe paclitaxel</i>		<i>Sous-groupe AC^a</i>	
	Trastuzumab + chimiothérapie (n=235)	Chimiothérapie (n=234)	Trastuzumab + paclitaxel (n=92)	Paclitaxel (n=96)	Trastuzumab + 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>						

Tableau 38
Efficacité en première intention dans les essais cliniques de phase III

	<i>Résultats combinés</i>		<i>Sous-groupe paclitaxel</i>		<i>Sous-groupe AC^a</i>	
	Trastuzumab + chimiothérapie (n=235)	Chimiothérapie (n=234)	Trastuzumab + paclitaxel (n=92)	Paclitaxel (n=96)	Trastuzumab + AC^a (n=143)	AC (n=138)
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	

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

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

^c Méthode de Kaplan-Meier

IC=intervalle de confiance

Le trastuzumab a été étudié comme monothérapie dans un essai clinique multicentrique ouvert à un seul volet chez des patientes ayant un CSM avec surexpression de HER2 ayant récidivé à la suite d'un ou deux protocoles de chimiothérapie pour métastases. Parmi les 222 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 globale (réponse complète + réponse partielle), déterminé par un comité d'évaluation indépendant, a été de 15 % (8 patientes ayant une réponse complète et 26 patientes ayant une réponse partielle). La survie médiane a été de 13 mois. Une réponse complète a été observée uniquement chez les patientes dont le cancer était confiné à la peau et aux ganglions lymphatiques. Le degré de surexpression de HER2 était un facteur prédictif de l'effet du traitement.

Pour plus de renseignements sur les études cliniques portant sur trastuzumab en association avec le pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter la monographie de 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 œsogastrique HER2-positif, inopérable et localement avancé ou récurrent ou métastatique. Selon les critères d'inclusion, les patients devaient être HER2-positifs, tel que défini par une surexpression de la protéine HER2 (IHC) ou une amplification du gène HER2 (FISH), les analyses étant effectuées par un laboratoire central.

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

Tableau 39 Résumé des données démographiques		
	FP/ cisplatine (FP) 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
É.-T.	11,22	10,75
Médian	59,0	61,0
Min.-Max.	21-82	23-83
Poids (kg)		
Moyen	63,17	62,08
É.-T.	13,034	12,594
Médian	60,30	61,45
Min.-Max.	28,0-105,0	35,0-110,0
Taille (cm)		
Moyen	166,4	166,3
É.-T.	8,85	8,26
Médian	167,0	166,0
Min.-Max.	128-190	146-198

Les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ToGA (BO18255) sont résumés aux tableaux 39 à 41. Les patients recrutés pour l'étude étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique 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 événements liés au cancer sous-jacent.

L'ajout de trastuzumab au schéma capécitabine/5-FU et cisplatine a donné lieu à une amélioration pertinente sur le plan clinique et statistiquement significative du principal critère d'évaluation, à savoir la survie globale ($p = 0,0046$; test Mantel-Haenszel). La durée de survie médiane était de 11,1 mois avec le schéma capécitabine/5-FU et cisplatine et de 13,8 mois avec le schéma trastuzumab + capécitabine/5-FU et cisplatine. Le risque de décès était réduit de 26 % (risque relatif [RR] de 0,74; IC à 95 % [0,60-0,91])

chez les patients du groupe trastuzumab, comparativement au groupe capécitabine/5-FU. Les résultats ont été considérés par un comité indépendant de surveillance des données comme étant le résultat définitif de l'étude.

Un an après la date limite de collecte des données cliniques pour la deuxième analyse 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 événements liés au cancer sous-jacent. La durée de survie médiane était de 11,7 mois avec le schéma capécitabine/5-FU et cisplatine et de 13,1 mois avec le schéma trastuzumab + capécitabine/5-FU et cisplatine. Le risque de décès était réduit de 20 % (RR de 0,80; IC répété [0,661-0,978]) chez les patients du groupe trastuzumab, comparativement à ceux du groupe capécitabine/5-FU et cisplatine (voir tableau 40 et figure 8).

Tableau 40				
Résumé des résultats de la survie globale dans l'étude BO18255 (série complète d'analyses)				
Analyse	Survie globale, Nombre médian de mois		RR IV***	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

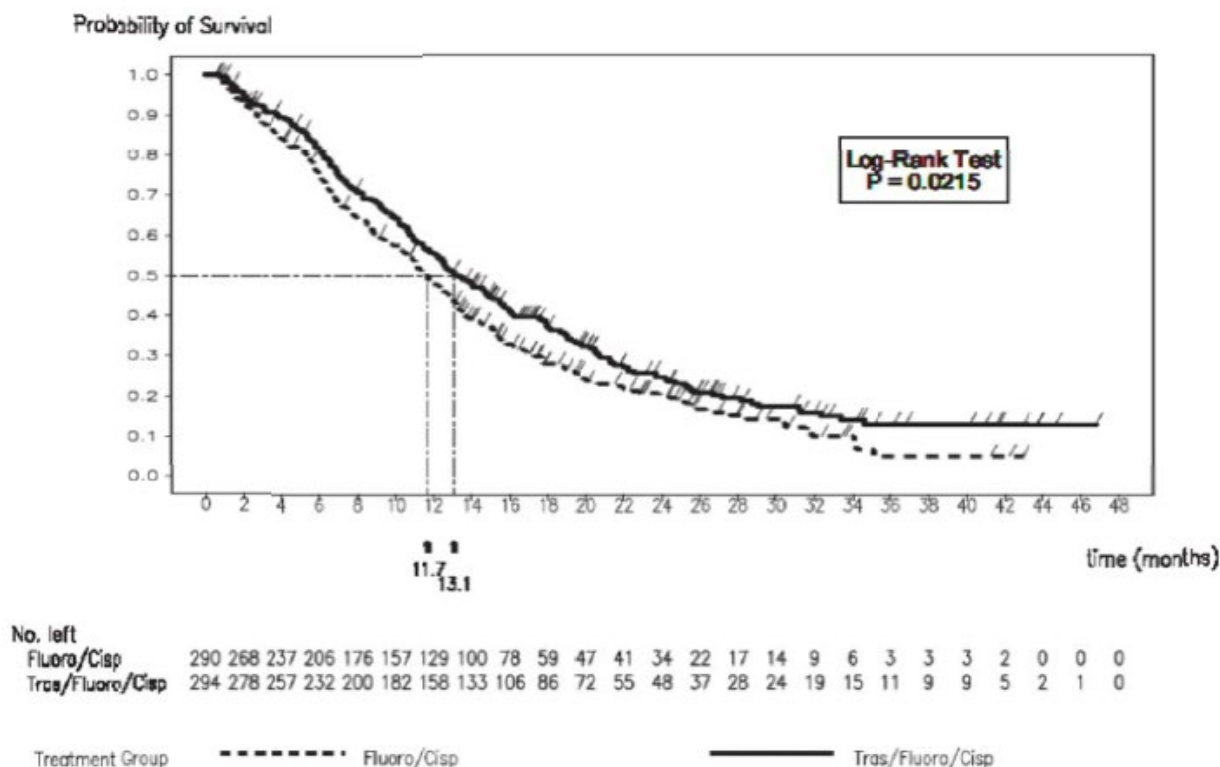
H+FP : Trastuzumab + fluoropyrimidine / cisplatine

*Les résultats de la SG présentés à la première ligne du tableau 40 sont les résultats de la deuxième analyse préliminaire des données de l'efficacité (date limite de collecte des données clinique le 7 janvier 2009). Les résultats de la SG examinés par le comité indépendant de surveillance des données (CISD) pour la deuxième analyse 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 40 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.

Figure 8
Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



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

Dans l'étude ToGA (BO18255), les analyses par sous-groupes a posteriori indiquent qu'un effet positif du traitement était limité aux tumeurs ayant des taux plus élevés de protéine HER2 (IHC 2+ / FISH+ et IHC 3+). Au moment de la deuxième analyse préliminaire des données de l'efficacité et de l'innocuité, la survie globale médiane pour le groupe des patients ayant une forte expression de la protéine HER2 était de 11,8 mois vs 16 mois (RR : 0,65; IC à 95 % : 0,51-0,83) (voir tableau 41).

Tableau 41 Résultats de la survie globale en fonction du statut HER2 – IHC 0, IHC 1+ vs IHC 3+, IHC 2+/FISH+ (série complète d'analyses)									
Sous-groupe		FP			H+FP				
		Patients par groupe	N Manifestations	Délai médian	Patients par groupe	N Manifestations	Délai médian	RR	IC à 95 % pour le RR
Tous			182	11,1	294	167	13,8	0,74	[0,60; 0,91]
Résultats du statut HER2	FISH+/IHC 0 ou 1+ FISH- ou + ou aucun résultat / IHC2+ ou 3+	70 218	45 136	8,7 11,8	61 228	43 120	10,0 16,0	1,07 0,65	[0,70; 1,62] [0,51; 0,83]

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

Tableau42 Analyse de la survie globale en fonction du traitement antérieur du cancer gastrique (série complète d'analyses)							
	FP			H+FP			Risque relatif (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)

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

Les résultats relatifs au principal critère d'évaluation de l'étude ToGA (BO18255), la survie globale, étaient confirmés par les améliorations des paramètres secondaires de l'efficacité, à savoir la SSP, le délai avant la progression, le taux de réponse global et la durée de la réponse. Au moment de la deuxième analyse 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 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 est spécifique à l'endroit du 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 45.

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 46.

Études de toxicité spéciales : Le trastuzumab a fait l'objet d'études toxicologiques spéciales portant sur les aspects suivants : réactivité croisée au niveau des tissus humains et des tissus de singe, immunogénicité, interactions médicamenteuses, tolérance locale, pouvoir hémolytique et compatibilité avec le sang *in vitro* et effets toxiques généraux chez la souris avec le tréhalose comme ingrédient de la formulation. Les détails de ces études sont présentés au tableau 47.

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

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce / Souche	Nombre / sexe/ groupe	Voie d'adm.	Dose (mg/kg)	Numéro de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
							Rapport du poids corporel	ASC _A /ASC _H	
91-629-1450	Dose unique aiguë (BPL)	Souris/Crl: CD-1* (ICR) BR/VAf/plusTM	5/M 5/F	IV	0 9,4 47 94	M3-RD175	--- 4,7x NA 47x	--- 2,8x NA 19x	Au moins 2 sem.
Commentaires : Le trastuzumab était bien toléré et la dose sans effets observables (DSEO) après une seule injection intraveineuse par bolus de trastuzumab était de 94,0 mg/kg chez la souris.									
91-640-1450	Dose unique aiguë (BPL)	Singe/Rhésus	2/M 2/F	IV	0 4,7 23,5 47	M3-RD175	--- 2,4x NA 24x	--- 1x NA 12x	Au moins 2 sem.
Commentaires : Le trastuzumab était bien toléré et la dose sans effets observables (DSEO) après une seule injection intraveineuse par bolus de trastuzumab était de 47,0 mg/kg chez le singe rhésus.									
94-173-1450 ^a	Dose unique aiguë (BPL)	Singe/Rhésus	2/M 2/F	IV	0 5 50 50	M3-RD319 A9806AX	--- 2,5x 2,5x 2,5x	--- NA NA NA	Au moins 2 sem.
Commentaires : Une dose intraveineuse unique de trastuzumab H13 ou de trastuzumab H2 pouvant atteindre 50 mg/kg était bien tolérée et n'a produit aucun effet indésirable chez les singes rhésus.									
94-436-1450 ^b	Dose unique aiguë (BPL)	Singe/Rhésus	4/F	IV	1,5 1,5	M3-RD319 C9802AX	0,8x 0,8x	NA NA	30 jours
Commentaires : L'administration intraveineuse unique de trastuzumab (H13-1K) ou de trastuzumab (H13-12K) à raison de 1,5 mg/kg a été bien tolérée et n'a produit aucun effet différentiel en lien avec les médicaments à l'étude quant aux paramètres de toxicité chez les singes rhésus femelles.									

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

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce / Souche	Nombre / sexe/ groupe	Voie d'adm.	Dose (mg/kg)	Numéro de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
							Rapport du poids corporel	ASC _A /ASC _H	
95-490-1450 ^c	Dose unique aiguë (BPL)	Singe/Rhésus	6/F	IV	1,5 1,5	M4-RD494 C9807AX	0,8x 0,8x	NA NA	11 sem.
Commentaires : Cette étude croisée a été menée pour fournir des échantillons de sérum provenant des singes rhésus à la suite d'une seule injection intraveineuse par bolus de trastuzumab (préparation liquide pour dose unique) et de trastuzumab (préparation lyophilisée multidose) pour comparer leurs profils pharmacocinétiques. Tous les animaux ont survécu à l'étude, et on n'a observé aucun signe de toxicité clinique apparente en lien avec les médicaments à l'étude. De plus, il n'y avait aucune différence statistiquement significative ou autrement notable entre les deux groupes qui pouvait être attribuée aux différentes préparations.									

IV=Intraveineuse

^a Cette étude a été menée pour étayer le processus de changement de préparation liquide du trastuzumab H2 au trastuzumab H13.

^b Cette étude a été menée pour étayer l'emploi clinique du trastuzumab produite par un processus de fabrication améliorée, trastuzumab (H13-12K)

^c Cette étude a été menée pour étayer l'utilisation clinique du trastuzumab lyophilisé.

Tableau 47 : Résumé global des études sur la toxicité non clinique de doses multiples de trastuzumab

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèces / Souches	Nbre/ Sexe/ Groupe	Voie d'adm.	Dose (mg/kg)	N° de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
							Rapport du poids corporel	ASC _A / ASC _H	
91-667-1450	Multidose (BPL)	Singe/ Rhésus	4-6/M 4-6/F	IV	0	---	---	8 sem.	Au moins 2 sem.
					2,35	2,4x	2x		
					11,75	12x	11x		
					23,5	24x	21x		
Commentaires : Des injections en bolus de trastuzumab à des doses pouvant atteindre 23,5 mg/kg ont été bien tolérées lorsqu'administrées deux fois par semaines pendant environ 4 semaines.									
94-455-1450	Multidose (BPL)	Singe/ Cynomolgus	4-6/M 4-6/F	IV	0	---	---	8 mois	Au moins 2 sem.
					1	0,5x	0,3x		
					5	2,5x	3x		
					25	13x	14x		
Commentaires : Des injections en bolus de trastuzumab à des doses pouvant atteindre 25 mg/kg ont été bien tolérées et n'ont produit aucun signe de toxicité lorsqu'administrées à des singes cynomolgus une fois par semaine pendant environ 6 mois. Cependant, on a, à divers moments, remarqué certains changements au niveau de l'ECG (Veuillez consulter la section TOXICOLOGIE – Études de toxicité multidose).									
97-333-1450	Multidose (BLP)	Singe/ Cynomolgus	4-6/M 4-6/F	IV	0	---	---	5 mois	Au moins 2 sem.
					1	1x	NA		
					5	5x	NA		
					25	25x	NA		
Commentaires : D'après l'évaluation préliminaire des résultats de cette étude, l'administration de trastuzumab n'a produit aucun effet indésirable apparent chez les singes cynomolgus, mâles et femelles, à des doses pouvant atteindre 25 mg/kg.									

IV=Intraveineuse, NA=non disponible.

Tableau 48 : Résumé global des études spéciales sur la toxicité non-clinique avec le trastuzumab

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce / Souche	Nbre/ sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg) N° de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport de poids corporel	ASC _A / ASC _H	
91-663-1450	Étude de réactivité tissulaire croisée (BPL)	Tissu humain	NA	NA	2,5 µg/mL 50 µg/mL	0,02x ^a 0,04x ^a	NA NA	NA
Commentaires : L'anticorps humanisé, le trastuzumab, détecte un antigène dont la distribution dans les cellules épithéliales et les carcinomes est restreinte. L'anticorps murin, le muMab 4D5, réagit dans les tissus normaux, de la même façon que ce qui a parallèlement été observé pour le trastuzumab. Les différences de coloration peuvent être le reflet des conditions méthodologiques employées pour détecter ces deux anticorps. Les tendances d'immunoréactivité observées dans les tumeurs humaines sont presque identiques pour ces deux anticorps.								
91-686-1450	Étude de réactivité tissulaire croisée (BPL)	Tissu de singe/Rhésus	NA	NA	2,5 mg/mL 0,79 mg/mL	20x ^a 6x ^a	NA NA	NA
Commentaires : Le muMab 4D5 a détecté un antigène dans les cellules nerveuses et épithéliales de divers tissus normaux. Le schéma de coloration avec le trastuzumab humanisé était semblable au niveau de la distribution, mais inconstant et moins intense. Les différences de coloration entre le trastuzumab et le muMab 4D5 peuvent être attribuées aux différences méthodologiques dans la détection des deux anticorps. Les résultats ont indiqué que le singe rhésus exprime un antigène qui est reconnu par les anticorps monoclonaux à p185HER2.								
92-458-1450 ^b	Immunogénicité multidose (BPL)	Singe/ Cynomolgus	3/F	IV	5,0 5,0 5,0 5,0	2,5 x 2,5 x 2,5 x 2,5 x	2,9 x 2,5 x 1,9 x 1,0 x	6 mois
Commentaires : L'administration hebdomadaire de 5,0 mg/mL du médicament à l'étude, le trastuzumab (variante à forte teneur de glutamine), le trastuzumab (variante à faible teneur de glutamine) et le trastuzumab (variante à l'arginine) ou le muMab 4D5, a été bien tolérée chez les singes cynomolgus. Le trastuzumab, le trastuzumab (variante à forte teneur de glutamine), le trastuzumab (variante à faible teneur de glutamine) et le trastuzumab (variante à l'arginine) ne se sont pas révélés immunogènes d'après la pharmacocinétique prévue et l'absence de réponse aux anticorps, tandis que le muMab 4D5 était considéré immunogène chez le singe cynomolgus.								
93-446-1450 ^c	Immunogénicité suivi (BPL)	Singe/ Cynomolgus	3/F	IV	5,0 5,0	2,5x 2,5x	NA NA	2 semaines
Commentaires : Une dose de provocation intraveineuse de 5,0 mg/kg de trastuzumab (variante à forte teneur de glutamine) ou de trastuzumab (variante à faible teneur de glutamine) a été bien tolérée et ne s'est pas révélée immunogène, tel que mesurée par la formation d'anticorps chez les guenons cynomolgus.								

Tableau 49 : Résumé global des études spéciales sur la toxicité non-clinique avec le trastuzumab

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce / Souche	Nbre/ sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg) N° de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport de poids corporel	ASC _A / ASC _H	
94-241-1450	Interactions médicamenteuses d'une dose unique (BPL)	Singe/Rhésus	3/F	IV	1,5	0,8x	NA	3 semaines
Commentaires : Une injection intraveineuse unique de préparation liquide de trastuzumab (à des doses avoisinant la dose clinique pour les humains selon le poids corporel), lorsqu'administrée seule ou en association avec Adriamycin ^{MD} ou Taxol ^{MD} , ou lorsque donnée en association avec Adriamycin ^{MD} ou Cytosan ^{MD} , a été bien tolérée et n'a produit aucun signe de toxicité systémique.								
91-639-1450	Tolérance locale aiguë (BPL)	Lapin/Hra: (NZW) SPF	9/F	IV	0 1,9	--- 1x	--- NA	7 jours
Commentaires : Le médicament à l'étude et les préparations d'excipient ne sont pas considérés comme étant localement irritant après une seule administration intraveineuse par bolus chez le lapin.								
95-502-1450	Tolérance locale aiguë (BPL)	Lapin/Hra: (NZW) SPF	IV IV SC SC	0 5 mg/mL 50 mg/mL 100 mg/mL	--- 1x 9,5x 19x	--- NA NA NA	7 jours	6 mois
Commentaires : L'administration du trastuzumab par injection intraveineuse unique par bolus après reconstitution avec de l'alcool benzylique à 1,1 % et dilution avec une solution saline pour atteindre une concentration de 5 mg/mL, ou par injection sous-cutanée unique après reconstitution avec de l'alcool benzylique à 1,1 % à une concentration de 100 mg/mL, ou après dilution avec une solution saline jusqu'à une concentration de 50 mg/mL est bien tolérée chez le lapin et ne produit aucun signe d'irritation locale attribuable aux médicaments à l'étude.								
91-668-1450	Potentiel hémolytique Compatibilité sanguine (BPL)	Singe/Rhésus et sang et plasma humain	NA	NA	4,7 mg/mL	38x ^a	NA	NA
Commentaires : Le trastuzumab (à une concentration de 4,7 mg/mL) et l'excipient du trastuzumab n'ont pas causé d'hémolyse des érythrocytes humains ou des singes rhésus et étaient compatibles avec le sérum et le plasma humain et des singes rhésus.								

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

Taxol est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company

Cytosan est une marque déposée de Mead Johnson & Company

Tableau 50 : Résumé global des études spéciales sur la toxicité non-clinique avec le trastuzumab

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce / Souche	Nbre/ sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg) N° de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport de poids corporel	ASC _A / ASC _H	
95-501-1450	Potentiel hémolytique Compatibilité sanguine (BPL)	Singe/Rhésus et sang et plasma humain	NA	NA	5 mg/mL	41x ^a	NA	NA
Commentaires : Le trastuzumab (à une concentration de 5 mg/mL) et le véhicule du trastuzumab (dilué à une concentration équivalente à une concentration de 5 mg/mL de trastuzumab) n'ont pas causé d'hémolyse des érythrocytes humains ou des singes rhésus et sont compatibles avec le sérum et le plasma du singe rhésus et de l'humain.								
96-014-1450	Multidose (BPL) avec tréhalose	Souris/Crl: CD1 [*] (ICR)BRVAF/ Plus [*]	10/M 10/F	IV	0 10 100 1000	--- 35x ^d 350x ^d 3500x ^d	- NA NA NA	2 semaines
Commentaires : L'administration intraveineuse quotidienne de tréhalose pendant 2 semaines a été bien tolérée et n'a produit aucun effet indésirable à des doses atteignant et incluant 1000 mg/kg chez les souris, mâles et femelles.								

IV=Intraveineuse, NA=non disponible, SC=sous-cutanée, IP=intrapéritonéale

^a Les animaux n'ont pas reçu de doses; on ne peut donc pas calculer les rapports d'ASC. Toutefois, le rapport de concentration appliqué *in vitro* aux tissus/la concentration maximale moyenne observée dans la circulation humaine (123 µg/mL) sont présentés ici.

^b Le potentiel immunogène à deux préparations de trastuzumab (H2), variantes à forte ou faible teneur de glutamine, et une variante d'arginine contenant du trastuzumab, a été comparé au potentiel immunogène de l'anticorps murin en contrepartie, le muMAb 4D5.

^c Cette étude a été menée pour approfondir l'évaluation du potentiel immunogène de la présence de variante de glutamine dans le trastuzumab (H2). Une dose de provocation unique a été administrée aux singes (dans l'étude 92-458-1450) qui avaient reçu, pendant 6 mois, des injections hebdomadaires de préparations de variantes à forte ou faible teneur de glutamine.

^d Le rapport de la dose de tréhalose /dose de tréhalose dans la préparation finale proposée de trastuzumab (~2 mg/kg) est présenté ici.

^{*} marques déposées de leurs propriétaires respectifs

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

Lorsque le trastuzumab a été administré au cours de l'organogenèse, les concentrations sériques chez les fœtus correspondaient à 10-19 % des taux chez les mères. L'administration durant le dernier trimestre de la gestation a entraîné des concentrations sériques de trastuzumab chez les fœtus équivalant à environ 33 % des taux chez les mères. La différence entre les concentrations sériques fœtales de trastuzumab obtenues au début de la gestation et celles observées à la fin de la gestation pourrait être attribuable à l'intervalle entre l'administration du trastuzumab et le prélèvement des échantillons de sang chez les mères et les fœtus (les spécimens ont été prélevés 50 jours après la dernière injection de trastuzumab dans l'étude sur le début de la gestation, et 2 jours après la dernière injection de trastuzumab dans l'étude sur la fin de la gestation). Toutefois, l'augmentation du rapport entre le taux sérique fœtal et le taux sérique maternel concorde avec le fait que la vitesse du transfert placentaire des immunoglobulines augmente à mesure que la gestation progresse chez les primates, humains et non humains. Le taux de trastuzumab dans le lait des guenons en lactation était relativement faible par rapport à la concentration dans le sérum. Le trastuzumab décelé dans le lait des guenons allaitantes n'a aucunement influé sur la croissance et le développement des petits de la naissance à l'âge d'un mois, moment où l'étude a pris fin. Les études sur la reproduction portant sur le trastuzumab sont résumées au tableau 51.

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

Pouvoir mutagène : Le trastuzumab n'a été associé à aucun signe d'effet mutagène dans le test du micronoyau chez la souris, le test de mutation bactérienne et le test d'aberrations chromosomiques utilisant des lymphocytes humains. Ces études sont abrégées au tableau 52.

Tableau 51 : Résumé global des études de reproduction non clinique avec le trastuzumab

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèces/ Souche	Nbre/ Sexe/ Groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg) N° de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport du poids corporel	ASC _A / ASC _H	
95-038-1450	Évaluation de la fertilité (BPL)	Singe/ Cynomolgus	6/F	IV	0	---	---	7 cycles menstruels
					1	1x	8,0xa	
					5	5x	2,2xa	
					25	25x	1,6xa	
Commentaires : L'administration intraveineuse de trastuzumab aux doses de 1, 5, et de 25 mg/kg pendant trois cycles menstruels n'a été associée à aucun signe de toxicité, de changement des cycles menstruels, ni de profils d'hormones sexuelles.								
95-039-1450	Développement embryofœtal (BPL)	Singe/ Cynomolgus	12/F	IV	0 1 5	--- 1x 5x	---	100 jours

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèces/ Souche	Nbre/ Sexe/ Groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg) N° de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport du poids corporel	ASC _A / ASC _H	
					25	25x	7,2x ^a 2,2x ^a 1,8x ^a	
Commentaires : L'administration intraveineuse de trastuzumab à raison de 1, 5, et 25 mg/kg les jours 20, 21, 22, 23, 27, 30, 34, 37, 41, 44, 47, et 50 de la gestation a été bien tolérée et n'a pas provoqué de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ni de tératogénicité. Par contre, cinq décès maternels sont survenus dans le cadre de cette étude. Deux des guenons gravides, une dans le groupe à la dose de 1,0 mg/kg et une dans le groupe témoin recevant le véhicule, sont mortes sans mettre bas ou avorter et ont donc été remplacées. Trois autres morts subséquentes de mères, soit deux dans le groupe à la dose de 1,0 mg/kg et une dans le groupe recevant 25 mg/kg, sont survenues après avortement du fœtus. Les décès ont été attribués à la présence d'une infection rétrovirale parmi la colonie d'animaux et non à l'administration du trastuzumab.								
95-238-1450	Transfert placentaire en fin de gestation (BPL)	Singe/ Cynomolgus	8/F	IV	25	25x	1,7x	7 mois
Commentaires : L'administration de trastuzumab à la dose intraveineuse par bolus de 25 mg/kg pendant la fin de la gestation ou la période de lactation n'a pas provoqué de toxicité maternelle, fœtale ou néonatale.								

IV=Intraveineuse

^a Le manque d'échantillons pharmacocinétiques ne permet pas le calcul direct de rapports de l'ASC, par contre, le rapport des concentrations minimales ajustées selon la dose à l'état d'équilibre des animaux/humains est présenté ici.

Tableau 52 : Résumé global des études non cliniques de mutagénicité avec le trastuzumab

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèces/ Souche	Nbre/ Sexe/ Groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg) N° de lot	Facteur d'innocuité estimé		Durée de l'étude
						Rapport du poids corporel	ASC _A / ASC _H	
98-024-1450	Micronoyaux <i>in vivo</i> (BLP)	Souris/ICR/ (CRj: CD-1,SPF)	6/M	IV	0 29,5 59 118	--- 15x 30x 59X	--- NA NA NA	24 heures
Commentaires : Le trastuzumab s'est révélé négatif quant au potentiel clastogène, tel que mesuré par l'induction de micronoyaux dans la moelle osseuse chez les souris ICR mâles.								
94-382-1450	Mutagénicité (BLP)	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>E. coli</i>	NA	NA	0-5000 µg/mL	--- 41xa	--- NA	NA
Commentaires : Le trastuzumab n'a pas réussi à induire la mutation en 4 souches de <i>Salmonella typhimurium</i> et 2 souches de <i>E. coli</i> , lors d'épreuves à des concentrations pouvant atteindre 5000 µg/mL en l'absence du système d'activation métabolique du foie de rat (S-9), et 3750 µg/mL en sa présence, avec un protocole « <i>treat and plate</i> ». Tous les traitements par le trastuzumab sur les souches d'essai, tant en l'absence qu'en présence du S-9, n'ont pas réussi à produire une augmentation statistiquement significative du nombre des révertants lorsque les données ont été analysées								

au niveau de 1 % au moyen du test de Dunnett. Cette étude était donc considérée n'avoir fourni aucun signe d'activité mutagène du trastuzumab.

97-101-1450	Potentiel cytogène (BPL)	Lymphocytes humains	NA	NA	0-5000 µg/mL	--- 41xa	--- NA	NA
-------------	--------------------------	---------------------	----	----	--------------	-------------	-----------	----

Commentaires : Le trastuzumab a été considéré négatif pour induire des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang complet humain lorsque traités par le trastuzumab à des doses atteignant et comprenant 5000 µg/mL avec et sans activation métabolique. Ces résultats ont été vérifiés par des essais confirmatoires menés de manière indépendante.

IV=Intraveineuse, NA=non applicable.

^a Les animaux n'ont pas reçu de doses; on ne peut donc pas calculer les rapports d'ASC. Toutefois, le rapport de concentration appliqué *in vitro* aux tissus/la concentration maximale moyenne observée dans la circulation humaine (123 µg/mL) sont présentés ici.

15.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

15.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

Études *in vitro*

Pharmacocinétique non-clinique :

Une étude pharmacocinétique comparative d'OGIVRI et de Herceptin a été menée sur des singes cynomolgus (MYL-HER-PC-02). Chaque singe cynomolgus a reçu une dose de 25 mg/kg d'OGIVRI ou de Herceptin par voie intraveineuse. Cette étude pharmacocinétique a démontré que les concentrations sériques de Herceptin et d'OGIVRI déclinaient de manière biphasique avec une demi-vie apparente moyenne géométrique semblable supérieure à 9 jours. La disponibilité systémique d'OGIVRI (vs Herceptin) était de 79,7 % selon l'ASC_{0-∞} et 78,2 % d'après la C_{max}.

15.1.2 Toxicologie comparative

Étude de toxicité multidoses :

Tableau 53: Sommaire global de l'étude de toxicité multidoses comparant OGIVRI et Herceptin

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce/Souche	Groupe/Description	N ^{bre} /sexe	Dose (mg/kg/sem)	Méthode d'administration et durée
MYL-Her2-PC-03	Toxicité à doses répétées et toxicocinétique Conforme aux BPL	Singe cynomolgus (<i>Macaca fascicularis</i>)	1/témoin	3/M, 3/F	0	Perfusion intraveineuse pendant 30 minutes/une fois par semaine
			2/Herceptin	3/M, 3/F	25	pendant 5 semaines
			3/OGIVRI	3/M, 3/F	25	
			4/Herceptin	3/M, 3/F	50	
			5/OGIVRI	3/M, 3/F	50	

L'administration intraveineuse une fois par semaine d'OGIVRI ou de Herceptin à raison de 25 ou 50 mg/kg/semaine à des singes cynomolgus pendant 5 semaines a été bien tolérée et n'a causé aucun

signe clinique lié au médicament, ni réaction cutanée au point d'injection ou changement au niveau du poids corporel, de la consommation d'aliments, de l'ECG, de l'hématologie, de la chimie clinique, de l'analyse d'urine, du poids des organes, ou de l'histopathologie.

Selon l'absence d'observations, une dose sans effets observables (DSEO) de 50 mg/kg/semaine a été déterminée tant pour OGIVRI que pour Herceptin. On n'a noté aucune différence d'importance entre OGIVRI et Herceptin en ce qui concerne les paramètres d'évaluation toxicocinétique ou toxicologique.

Études de toxicité spéciales : La tolérance locale a été évaluée lors des études de pharmacocinétique à dose unique et de toxicité à doses répétées sur des singes cynomolgus. On a signalé de l'érythème et une desquamation au point d'injection pour OGIVRI et Herceptin.

16 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de produit HERCEPTIN, Hoffmann-La Roche Limited, Numéro de contrôle 235646, Date de révision : le 7 mai 2020.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

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

PrOGIVRI™ (Oh-Give-ree)

(trastuzumab)

Poudre stérile pour perfusion intraveineuse

CANCER DU SEIN

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

OGIVRI est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence HERCEPTIN^{MD}. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

Erreur de médication

Il existe un risque d'erreur de médication pour OGIVRI (trastuzumab) et KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine). Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose recommandée d'OGIVRI (trastuzumab) est administrée et NON celle de KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine).

Cardiotoxicité (dommages au cœur)

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

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

Réactions liées à la perfusion; problèmes pulmonaires

Certains patients ont présenté des réactions liées à la perfusion et des problèmes pulmonaires graves. Des cas de réactions mortelles à la perfusion ont été signalés. Dans la plupart des cas, ces réactions se sont produites pendant la perfusion de trastuzumab ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion d'OGIVRI 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 pourrait devoir arrêter définitivement votre traitement par OGIVRI.

Toxicité pour le fœtus (bébé à naître)

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

Pour quoi OGIVRI est-il utilisé?

- OGIVRI est un médicament contre le cancer, qui doit être prescrit par un médecin.
- OGIVRI 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 patientes 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 OGIVRI, vous devrez aussi lire les feuillets de renseignements sur ces médicaments.
- OGIVRI est aussi approuvé pour le traitement du cancer gastrique (les renseignements pour le consommateur sur l'utilisation d'OGIVRI dans le traitement du cancer gastrique sont fournis sur un feuillet distinct).

Comment OGIVRI agit-il?

- Notre corps a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses. Quand de telles cellules apparaissent, notre corps réagit en produisant des protéines spéciales appelées anticorps. Ces anticorps se fixent sur d'autres protéines situées à la surface des cellules tumorales en croissance. Des chercheurs ont étudié ce phénomène pour apprendre à créer des anticorps utiles pour le traitement du cancer.
- On produit maintenant des anticorps qui peuvent cibler des tumeurs et limiter la croissance du cancer.
- OGIVRI 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 pourrait la détruire.

Quand doit-on utiliser OGIVRI?

- Les patientes dont les cellules tumorales du cancer du sein produisent de grandes quantités de la protéine HER2 peuvent prendre OGIVRI.
- OGIVRI est utilisé chez certaines patientes atteintes 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 patientes dont le cancer du sein s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps.

Quels sont les ingrédients d'OGIVRI?

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

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, PEG-3350/macrogol 3350, et sorbitol. Il contient également de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH. L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec OGIVRI 440 mg / fiole contient de l'alcool benzylique.

OGIVRI est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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

Ne prenez pas OGIVRI si :

Ne prenez pas OGIVRI si vous êtes allergique au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout autre ingrédient du produit (voir « **Quels sont les ingrédients d'OGIVRI?** »)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OGIVRI, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez déjà mal réagi à OGIVRI, à l'alcool benzylique ou à l'un des ingrédients inactifs;
- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants;
- Si vous prenez d'autres médicaments, qu'ils aient été prescrits par votre médecin ou non;
- Si vous êtes atteinte d'une autre maladie, comme un problème cardiaque, une maladie cardiaque, un problème respiratoire ou une maladie pulmonaire; le risque de problèmes cardiaques pourrait être plus grand chez les patientes âgées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ou d'un cancer du sein qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps; le risque de maladie pulmonaire peut augmenter si vous avez pris des médicaments chimiothérapeutiques qui sont toxiques pour les poumons;
- Si vous avez déjà reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie (surtout s'il s'agissait d'une anthracycline comme la doxorubicine ou l'épirubicine, ou 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 OGIVRI;
- Si vous avez de la difficulté à respirer au repos.

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

Autres mises en garde à connaître :**Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

OGIVRI 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 OGIVRI. Si vous présentez des effets indésirables liés à la perfusion (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.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OGIVRI :**

OGIVRI 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 le trastuzumab.

Comment prendre OGIVRI :

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

Si le patient a une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique, utiliser de l'eau stérile pour injection pour reconstituer OGIVRI.

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

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose recommandée d'OGIVRI (trastuzumab) est administrée et NON celle de KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine).

Dose habituelle :

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

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

Une infirmière autorisée vous administrera OGIVRI dans un hôpital ou une clinique de soins ambulatoires, à des intervalles réguliers déterminés par votre médecin. OGIVRI 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 d'OGIVRI prendra à peu près 90 minutes. Si vous la tolérez bien, les perfusions suivantes pourront être administrées plus rapidement, habituellement en 30 minutes.

Surdosage :

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

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

Dose oubliée :

Si vous sautez une dose, votre médecin vous dira quand vous recevrez votre prochaine perfusion d'OGIVRI.

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

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

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

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

perfusion soit interrompue et reprise, ou qu'elle soit administrée 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 d'OGIVRI pourrait prévenir ces effets indésirables.

Pendant les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre et les 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 la perfusion d'OGIVRI 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) en chimiothérapie. L'insuffisance cardiaque causée par le traitement par OGIVRI peut varier en intensité et exiger un traitement par un médicament pour le cœur. Le traitement par OGIVRI pourrait aussi devoir être arrêté.
- L'essoufflement, la fatigue ou des battements cardiaques rapides, qui sont des symptômes d'anémie. Cet effet est causé par une 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 – plus de quatre selles 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.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OGIVRI.

Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
LES PLUS FRÉQUENTS (≥10%)			
Diarrhée : Plus de quatre selles par jour ou diarrhée quelconque la nuit		✓	
MOINS FRÉQUENTS (≥1 ET ≤10%)			
Problèmes cardiaques : Symptômes possibles : essoufflement, rétention d'eau (enflure des jambes)		✓	
Anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) : Symptômes possibles : essoufflement, battements cardiaques rapides, étourdissements, sensation de tête légère		✓	
Une baisse du nombre de globules blancs peut augmenter le risque d'infection : Symptômes possibles d'une 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 : Symptômes possibles : essoufflement, respiration sifflante ou toux		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- La pharmacie de l'hôpital conservera OGIVRI dans un réfrigérateur. OGIVRI peut être à la température ambiante au moment de la perfusion.
- Les fioles non ouvertes d'OGIVRI peuvent être retirées du réfrigérateur et conservées à une température pouvant atteindre 25 °C, pendant une seule période d'un maximum de 3 mois. Au bout de 3 mois, les fioles conservées dans ces conditions doivent être jetées. Un espace est prévu sur la boîte pour l'inscription de la date de mise au rebut.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'OGIVRI, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); en appelant le 1-833-986-1468 ou medical.informationCanada@biocon.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Biosimilar Collaborations Ireland Limited (BCIL)



Fabriqué par :

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
A Biocon Biologics Company
DUBLIN, Ireland, D13 R20R

Distribué par :

Accuristix
Vaughan, ON L4H 3C5

Date de révision : le 15 mai 2023

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

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

PrOGIVRI™ (Oh-Give-ree)

(trastuzumab)

Poudre stérile pour perfusion intraveineuse

CANCER GASTRIQUE

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

OGIVRI est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence HERCEPTIN^{MD}. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

Erreur de médication

Il existe un risque d'erreur de médication pour OGIVRI (trastuzumab) et KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine). Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose recommandée d'OGIVRI (trastuzumab) est administrée et NON celle de KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine).

Cardiotoxicité (dommages au cœur)

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

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

Réactions liées à la perfusion; problèmes pulmonaires

Certains patients ont présenté des réactions liées à la perfusion et des problèmes pulmonaires graves. Des cas de réactions mortelles à la perfusion ont été signalés. Dans la plupart des cas, ces réactions se sont produites pendant la perfusion de trastuzumab ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion d'OGIVRI 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 pourrait devoir arrêter définitivement votre traitement par OGIVRI.

Toxicité pour le fœtus (bébé à naître)

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

Pour quoi OGIVRI est-il utilisé?

- OGIVRI est un médicament contre le cancer, qui doit être prescrit par un médecin.
- OGIVRI 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.
- OGIVRI 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.
- OGIVRI est aussi approuvé pour le traitement du cancer du sein (les renseignements pour le consommateur sur l'utilisation d'OGIVRI dans le traitement du cancer du sein sont fournis sur un feuillet distinct).

Comment OGIVRI agit-il?

- Notre corps a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses. Quand de telles cellules apparaissent, notre corps réagit en produisant des protéines spéciales appelées anticorps. Ces anticorps se fixent sur d'autres protéines situées à la surface des cellules tumorales en croissance. Des chercheurs ont étudié ce phénomène pour apprendre à créer des anticorps utiles pour le traitement du cancer.
- On produit maintenant des anticorps qui peuvent cibler des tumeurs et limiter la croissance du cancer.
- OGIVRI 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 pourrait la détruire.

Quand doit-on utiliser OGIVRI?

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

Quels sont les ingrédients d'OGIVRI?

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

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, PEG-3350/macrogol 3350, et sorbitol. Il contient également de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH. L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec OGIVRI 440 mg / fiole contient de l'alcool benzylique.

OGIVRI est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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

Ne prenez pas OGIVRI si :

Ne prenez pas OGIVRI si vous êtes allergique au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout autre ingrédient du produit (voir « **Quels sont les ingrédients d'OGIVRI?** »)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OGIVRI, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez déjà mal réagi à OGIVRI, à l'alcool benzylique ou à l'un des ingrédients inactifs;
- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants;
- Si vous prenez d'autres médicaments, qu'ils aient été prescrits par votre médecin ou non;
- Si vous êtes atteinte d'une autre maladie, comme un problème cardiaque, une maladie cardiaque, un problème respiratoire ou une maladie pulmonaire; le risque de problèmes cardiaques pourrait être plus grand chez les patientes âgées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ou d'un cancer du sein qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps; le risque de maladie pulmonaire peut augmenter si vous avez pris des médicaments chimiothérapeutiques qui sont toxiques pour les poumons;
- Si vous avez déjà reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie (surtout s'il s'agissait d'une anthracycline comme la doxorubicine ou l'épirubicine, ou un médicament apparenté comme le mitoxanthrone);
- 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 OGIVRI;
- Si vous avez de la difficulté à respirer au repos.

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

Autres mises en garde à connaître :**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

OGIVRI 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 OGIVRI. Si vous présentez des effets indésirables liés à la perfusion (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.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OGIVRI :**

OGIVRI 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 le trastuzumab.

Comment prendre OGIVRI :

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

Si le patient a une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique, utiliser de l'eau stérile pour injection pour reconstituer OGIVRI.

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose recommandée d'OGIVRI (trastuzumab) est administrée et NON celle de KADCYLA^{MD} (trastuzumab emtansine).

Dose habituelle :

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

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

Une infirmière autorisée vous administrera OGIVRI dans un hôpital ou une clinique de soins ambulatoires, à des intervalles réguliers déterminés par votre médecin. OGIVRI 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 d'OGIVRI prendra à peu près 90 minutes. Si vous la tolérez bien, les perfusions suivantes pourront être administrées plus rapidement, habituellement en 30 minutes.

Surdosage :

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

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

Dose oubliée :

Si vous sautez une dose, votre médecin vous dira quand vous recevrez votre prochaine perfusion d'OGIVRI.

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

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

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

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

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

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

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 – plus de quatre selles 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.

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

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	In all cases	
MOINS FRÉQUENTS (≥1 ET ≤10%)			
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) Les symptômes peuvent comprendre un rhume suivi d'une forte fièvre.		✓	
Troubles généraux : - fièvre		✓	
Troubles métaboliques : - anorexie		✓	
Troubles rénaux : - incapacité des reins à fonctionner correctement. Les symptômes peuvent comprendre une diminution de la production d'urine normale, une rétention des liquides, provoquant un gonflement de vos jambes, de vos chevilles ou de vos pieds, somnolence, essoufflement, fatigue.		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- La pharmacie de l'hôpital conservera OGIVRI dans un réfrigérateur. OGIVRI peut être à la température ambiante au moment de la perfusion.
- Les fioles non ouvertes d'OGIVRI peuvent être retirées du réfrigérateur et conservées à une température pouvant atteindre 25 °C, pendant une seule période d'un maximum de 3 mois. Au bout de 3 mois, les fioles conservées dans ces conditions doivent être jetées. Un espace est prévu sur la boîte pour l'inscription de la date de mise au rebut.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'OGIVRI, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); en appelant le 1-833-986-1468 ou medical.informationCanada@biocon.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Biosimilar Collaborations Ireland Limited (BCIL)



Fabriqué par :

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
A Biocon Biologics Company
DUBLIN, Ireland, D13 R20R

Distribué par :

Accuristix
Vaughan, ON L4H 3C5

Date de révision : le 15 mai 2023