

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ontruzant 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Ontruzant 420 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ontruzant 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon contient 150 mg de trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 produit par culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) en suspension et purifié par plusieurs étapes de chromatographie incluant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Ontruzant 420 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon contient 420 mg de trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 produit par culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) en suspension et purifié par plusieurs étapes de chromatographie incluant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

La solution d'Ontruzant reconstituée contient 21 mg/mL de trastuzumab.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Cancer du sein métastatique

Ontruzant est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein métastatique HER2 positif :

- en monothérapie chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies antérieures doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients présentant des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux doivent également être en échec d'une hormonothérapie, à moins que ce traitement ne leur convienne pas ;

- en association avec le paclitaxel chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé ;
- en association avec le docétaxel chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique ;
- en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées présentant des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux, non traitées précédemment par le trastuzumab.

Cancer du sein précoce

Ontruzant est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (voir rubrique 5.1) ;
- après une chimiothérapie adjuvante comportant la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel ;
- en association avec une chimiothérapie adjuvante composée de docétaxel et de carboplatine ;
- en association avec une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant par Ontruzant chez les patients présentant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Ontruzant ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2, déterminée par une méthode précise et validée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Cancer gastrique métastatique

Ontruzant est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association avec la capécitabine ou le 5-fluorouracile et le cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.

Ontruzant ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2, définie par un score IHC2+ et confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+ ou par un score ICH 3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Un test HER2 doit obligatoirement être effectué avant le début du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le traitement par Ontruzant ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans l'administration des chimiothérapies cytotoxiques (voir rubrique 4.4) et ne doit être administré que par un professionnel de santé.

La formulation intraveineuse d'Ontruzant n'est pas destinée à l'administration par voie sous-cutanée et doit être administrée uniquement en perfusion intraveineuse.

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier l'étiquette du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est Ontruzant (trastuzumab) et non le trastuzumab emtansine.

Posologie

Cancer du sein métastatique

Administration toutes les trois semaines

La dose de charge recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Administration hebdomadaire

La dose de charge recommandée d'Ontruzant est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée d'Ontruzant est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge.

Administration en association avec le paclitaxel ou le docétaxel

Dans les études pivots (H0648g, M77001), le paclitaxel ou le docétaxel était administré le jour suivant la première administration de trastuzumab (pour la dose, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit [RCP] du paclitaxel ou du docétaxel) et immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab si la dose de trastuzumab précédente avait été bien tolérée.

Administration en association avec un inhibiteur de l'aromatase

Dans l'étude pivot (BO16216), le trastuzumab et l'anastrozole étaient administrés à partir du jour 1. Il n'y avait pas de restriction quant à l'ordre d'administration du trastuzumab et de l'anastrozole (pour la dose, voir le RCP de l'anastrozole ou des autres inhibiteurs de l'aromatase).

Cancer du sein précoce

Administration hebdomadaire et toutes les trois semaines

Pour une administration toutes les trois semaines, la dose de charge recommandée d'Ontruzant est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée d'Ontruzant est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toute les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Pour une administration hebdomadaire en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge recommandée d'Ontruzant est de 4 mg/kg de poids corporel, suivie de 2 mg/kg chaque semaine.

Voir la rubrique 5.1 pour les posologies de la chimiothérapie associée.

Cancer gastrique métastatique

Administration toutes les trois semaines

La dose de charge recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Cancer du sein et cancer gastrique

Durée du traitement

Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer gastrique métastatique doivent être traités par Ontruzant jusqu'à progression de la maladie. Les patients atteints d'un cancer du sein précoce doivent être traités par Ontruzant pendant une durée d'un an ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin de la durée d'un an de traitement ; l'extension de la durée du traitement au-delà d'un an dans le cancer du sein précoce n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

Réductions de dose

Aucune réduction de la dose de trastuzumab n'a été effectuée lors des études cliniques. Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie, mais doivent être étroitement surveillés pendant ces périodes, en raison des complications neutropéniques. Se reporter au RCP du paclitaxel, du docétaxel ou de l'inhibiteur de l'aromatase pour des informations sur les réductions de dose ou les reports du traitement.

Si le pourcentage de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) diminue de ≥ 10 points par rapport à sa valeur initiale ET qu'il est inférieur à 50 %, le traitement doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée ou qu'elle s'est détériorée ou si une insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique s'est développée, l'arrêt du traitement par Ontruzant doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus. Ce type de patient doit être adressé à un cardiologue pour évaluation et suivi.

Oubli de dose

Si le patient n'a pas reçu une dose programmée d'Ontruzant dans un délai d'une semaine ou moins, la dose habituelle d'entretien (administration hebdomadaire : 2 mg/kg ; administration toutes les trois semaines : 6 mg/kg) doit être administrée dès que possible. Il ne faut pas attendre le cycle suivant. Les doses d'entretien suivantes doivent être administrées 7 jours ou 21 jours plus tard, selon les calendriers respectifs d'administration hebdomadaire ou toutes les trois semaines.

Si le patient n'a pas reçu une dose programmée d'Ontruzant dans un délai de plus d'une semaine, une nouvelle dose de charge d'Ontruzant doit être administrée dès que possible pendant environ 90 minutes (administration hebdomadaire : 4 mg/kg ; administration toutes les trois semaines : 8 mg/kg). Les doses d'entretien suivantes d'Ontruzant (administration hebdomadaire : 2 mg/kg ; administration toutes les trois semaines : 6 mg/kg) doivent être administrées 7 jours ou 21 jours plus tard, selon les calendriers respectifs hebdomadaire ou toutes les trois semaines.

Populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré d'effets de l'âge et de l'insuffisance rénale sur l'élimination du trastuzumab.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Ontruzant dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Ontruzant ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus. La perfusion intraveineuse d'Ontruzant doit être administrée par un professionnel de santé préparé à prendre en charge des réactions anaphylactiques et un équipement d'urgence doit être disponible. Les patients doivent être surveillés pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et pendant deux heures après le début des perfusions suivantes afin de détecter des symptômes tels que fièvre et frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'interruption de la perfusion ou la diminution de la vitesse de perfusion peut aider à contrôler ces symptômes. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes.

Si la dose de charge a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes.

Pour les instructions concernant la reconstitution de la formulation intraveineuse d'Ontruzant avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Dyspnée de repos sévère due à des complications du cancer avancé ou nécessitant une oxygénothérapie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Le test HER2 doit être effectué dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation adéquate des procédures d'analyses (voir rubrique 5.1).

À ce jour, aucune donnée d'études cliniques n'est disponible concernant le re-traitement des patients déjà traités par le trastuzumab en situation adjuvante.

Dysfonctionnement cardiaque

Considérations générales

Les patients traités par le trastuzumab présentent un risque accru de développer une ICC (classes II à IV de la New York Heart Association [NYHA]) ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique. Ces événements ont été observés chez des patients recevant le trastuzumab en monothérapie ou en association avec le paclitaxel ou le docétaxel, en particulier après l'administration d'une chimiothérapie comportant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Ils peuvent être modérés à sévères, voire d'issue fatale (voir rubrique 4.8). De plus, une attention particulière doit être portée aux patients traités présentant un risque cardiaque augmenté, par exemple une hypertension artérielle, une maladie coronarienne documentée, une ICC, une FEVG < 55 %, un âge avancé.

Chez tous les patients susceptibles d'être traités par le trastuzumab, en particulier ceux ayant déjà été exposés aux anthracyclines et au cyclophosphamide (AC), un bilan de la fonction cardiaque incluant anamnèse et examen clinique, électrocardiogramme (ECG), échocardiographie et/ou ventriculographie isotopique (MUGA) ou imagerie par résonance magnétique doit être réalisé avant le traitement. La surveillance peut contribuer à identifier les patients qui développent un dysfonctionnement cardiaque. Les évaluations de la fonction cardiaque réalisées à l'instauration du traitement doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de trastuzumab. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant de décider d'un traitement par le trastuzumab.

Le trastuzumab peut persister dans la circulation pendant une durée allant jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population de l'ensemble des données disponibles (voir rubrique 5.2). Les patients qui reçoivent des anthracyclines après l'arrêt du trastuzumab peuvent présenter un risque accru de dysfonctionnement cardiaque. Dans la mesure du possible, les médecins doivent éviter les traitements à base d'anthracyclines jusqu'à 7 mois après l'arrêt du trastuzumab. Si des anthracyclines sont utilisées, la fonction cardiaque du patient doit être étroitement surveillée.

Un bilan cardiaque formel doit être envisagé chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires après l'évaluation initiale. Chez tous les patients, la fonction cardiaque doit être contrôlée pendant le traitement (par exemple toutes les 12 semaines). Cette surveillance peut permettre d'identifier les patients qui développent un dysfonctionnement cardiaque. Les patients ayant développé un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique peuvent faire l'objet de contrôles

plus fréquents (par exemple toutes les 6 à 8 semaines). Si les patients présentent une diminution persistante de la fonction ventriculaire gauche mais restent asymptomatiques, le médecin devra envisager l'interruption du traitement par le trastuzumab si aucun bénéfice clinique du traitement n'a été observé.

Sur le plan de la sécurité, l'intérêt de la poursuite ou de la réintroduction du traitement par le trastuzumab chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque n'a pas été étudié de manière prospective. Si le pourcentage de FEVG diminue de $\geq 10\%$ points par rapport à sa valeur initiale ET qu'il est inférieur à 50 %, le traitement doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée, ou qu'elle s'est détériorée ou qu'une ICC symptomatique s'est développée, l'arrêt du traitement par le trastuzumab doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus. Ce type de patient doit être adressé à un cardiologue pour évaluation et suivi.

Si une insuffisance cardiaque symptomatique se développe lors du traitement par le trastuzumab, elle doit être traitée avec les médicaments habituellement utilisés pour l'ICC. La plupart des patients ayant développé une ICC ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique dans les études cliniques pivots ont présenté une amélioration avec un traitement standard de l'ICC comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et un bêtabloquant. La majorité des patients présentant des symptômes cardiaques et chez lesquels le traitement par le trastuzumab s'avérait cliniquement bénéfique ont poursuivi leur traitement sans événements cardiaques cliniques supplémentaires.

Cancer du sein métastatique

Le trastuzumab ne doit pas être administré en association avec des anthracyclines dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ayant reçu précédemment des anthracyclines présentent également un risque de dysfonctionnement cardiaque lors du traitement par le trastuzumab, bien que ce risque soit plus faible qu'avec une utilisation simultanée de trastuzumab et d'anthracyclines.

Cancer du sein précoce

Chez les patients présentant un cancer du sein précoce, des évaluations de la fonction cardiaque identiques au bilan de la fonction cardiaque initial doivent être répétées tous les trois mois pendant le traitement et tous les six mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de trastuzumab. Chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie comportant une anthracycline, des contrôles supplémentaires sont recommandés ; ils doivent être effectués une fois par an jusqu'à 5 ans après la dernière administration de trastuzumab ou plus longtemps si une diminution durable de la FEVG est observée.

Les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM), d'angor nécessitant un traitement médical, ayant des antécédents ou présentant une ICC (classes II à IV de la NYHA), ayant une FEVG $< 55\%$, une autre cardiomyopathie, des arythmies nécessitant un traitement médical, une valvulopathie cliniquement significative, une hypertension mal contrôlée (les patients présentant une hypertension contrôlée par un traitement médicamenteux standard étaient éligibles) ou un épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique étaient exclus des études cliniques pivots du trastuzumab en traitement adjuvant et néoadjuvant du cancer du sein précoce. Par conséquent, le traitement ne peut pas être recommandé chez ces patients.

Traitement adjuvant

Le trastuzumab ne doit pas être administré en association avec des anthracyclines en situation adjuvante.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, une augmentation de l'incidence d'événements cardiaques symptomatiques et asymptomatiques a été observée lorsque le trastuzumab était administré après une chimiothérapie comportant une anthracycline par rapport à l'administration d'un protocole composé de docétaxel et carboplatine sans anthracycline ; cette augmentation était plus marquée en cas d'administration concomitante de trastuzumab et de taxanes qu'en cas d'administration séquentielle. Quel que soit le schéma de traitement, la plupart des événements cardiaques symptomatiques sont survenus dans les 18 premiers mois. Dans l'une des trois études pivots menées pour laquelle des données de suivi d'une durée médiane de 5,5 ans étaient disponibles (BCIRG 006), il a été observé une augmentation continue du taux cumulé d'événements cardiaques symptomatiques ou d'effets sur la FEVG (jusqu'à 2,37 %) chez les patients ayant reçu le trastuzumab en association avec un taxane après un traitement par une anthracycline, par rapport à environ 1 % dans les deux bras comparateurs (anthracycline et cyclophosphamide suivis de taxane et taxane, carboplatine et trastuzumab).

Les facteurs de risque d'événement cardiaque identifiés dans quatre grandes études cliniques en situation adjuvante incluaient un âge avancé (> 50 ans), une FEVG basse (< 55 %) lors de l'inclusion, avant ou après le début du traitement par le paclitaxel, une diminution de 10 à 15 % de la FEVG et l'utilisation antérieure ou concomitante de médicaments antihypertenseurs. Chez les patients recevant le trastuzumab après la fin de la chimiothérapie adjuvante, le risque de dysfonctionnement cardiaque a été associé à une dose cumulée plus élevée d'anthracyclines administrée avant le début du traitement par le trastuzumab et à un indice de masse corporelle (IMC) > 25 kg/m².

Traitement néoadjuvant/adjuvant

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce éligibles à un traitement néoadjuvant/adjuvant, le trastuzumab ne doit être utilisé en association avec des anthracyclines que chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et uniquement avec des protocoles comportant des anthracyclines à faible dose, c'est-à-dire avec des doses cumulées maximales de 180 mg/m² de doxorubicine ou de 360 mg/m² d'épirubicine.

Si les patients ont reçu un traitement complet par anthracyclines à faible dose en association avec le trastuzumab en situation néoadjuvante, aucune chimiothérapie cytotoxique supplémentaire ne doit être administrée après la chirurgie. Dans les autres situations, la décision relative à la nécessité d'une chimiothérapie cytotoxique supplémentaire est prise en fonction des facteurs individuels.

L'expérience de l'administration de trastuzumab en association avec des protocoles comportant des anthracyclines à faible dose est actuellement limitée à l'étude MO16432.

Dans l'étude clinique pivot MO16432, le trastuzumab était administré en association avec une chimiothérapie néoadjuvante comprenant trois cycles de doxorubicine (dose cumulée de 180 mg/m²).

L'incidence de dysfonctionnement cardiaque symptomatique a été de 1,7 % dans le bras trastuzumab.

L'expérience clinique est limitée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité

Des réactions graves liées à la perfusion de trastuzumab, incluant dyspnée, hypotension, sibilances, hypertension, bronchospasme, tachycardie supraventriculaire, désaturation en oxygène, anaphylaxie, détresse respiratoire, urticaire et angioedème ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Une prémédication peut être administrée afin de réduire le risque d'apparition de ces événements. Dans la majorité des cas, ces événements sont survenus pendant la première perfusion ou dans les 2,5 heures suivant le début de la perfusion. En cas de survenue d'une réaction à la perfusion, la perfusion doit être arrêtée ou la vitesse de perfusion diminuée et le patient doit être surveillé jusqu'à régression de tous les symptômes observés (voir rubrique 4.2). Ces symptômes peuvent être traités avec des analgésiques/antipyrétiques tels que la mépéridine ou le paracétamol ou des antihistaminiques tels que la diphenhydramine. Chez la majorité des patients, la résolution des symptômes a été observée et les perfusions suivantes ont pu leur être administrées. Les réactions graves ont pu être traitées favorablement à l'aide de traitements de soutien et symptomatiques tels que l'oxygénothérapie, les bêta-mimétiques et les corticoïdes. Dans de rares cas, ces réactions sont allées en s'aggravant jusqu'à une issue fatale. Le risque de réaction à la perfusion d'issue fatale peut être majoré chez les patients présentant une dyspnée au repos due aux complications du cancer avancé et aux comorbidités. Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités par le trastuzumab (voir rubrique 4.3).

Une amélioration initiale suivie d'une détérioration clinique et des réactions retardées avec détérioration rapide de l'état clinique ont également été rapportées. Des issues fatales sont survenues dans un délai de quelques heures à une semaine après la perfusion. À de très rares occasions, les patients ont présenté des symptômes de réactions liées à la perfusion et des symptômes pulmonaires plus de six heures après le début de la perfusion de trastuzumab. Les patients doivent être avertis de la possibilité de survenue de ces réactions retardées et il doit leur être recommandé de contacter leur médecin si ces symptômes surviennent.

Événements pulmonaires

Des événements pulmonaires sévères ont été rapportés lors de l'utilisation du trastuzumab depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8). Ces événements ont parfois été d'issue fatale. De plus, des cas de pneumopathie interstitielle avec infiltrats pulmonaires, de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie, de pneumopathie, d'épanchement pleural, de détresse respiratoire, d'œdème aigu du poumon et d'insuffisance respiratoire ont été rapportés. Les facteurs de risque de pneumopathie interstitielle comprennent l'administration antérieure ou concomitante d'autres traitements anticancéreux connus pour y être associés tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Ces événements peuvent être observés lors d'une réaction liée à la perfusion, mais peuvent aussi survenir de façon retardée. Le risque d'événements pulmonaires peut être majoré chez les patients présentant une dyspnée au repos due aux complications du cancer avancé et aux comorbidités. Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités par le trastuzumab (voir rubrique 4.3). La prudence est nécessaire en cas de pneumopathie, en particulier chez les patients recevant un traitement concomitant par des taxanes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Dans les études cliniques, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le trastuzumab et les médicaments administrés en association.

Effets du trastuzumab sur la pharmacocinétique d'autres agents anticancéreux.

Les données pharmacocinétiques des études BO15935 et M77004 menées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif ont semblé indiquer que l'exposition au paclitaxel et à la doxorubicine (ainsi qu'à leurs principaux métabolites, le 6 α -hydroxypaclitaxel [POH] et le doxorubicinol [DOL]) n'était pas modifiée en présence de trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg ou 4 mg/kg en perfusion intraveineuse suivie d'une perfusion de 6 mg/kg toutes les trois semaines ou 2 mg/kg une fois par semaine respectivement).

Cependant, le trastuzumab peut augmenter l'exposition totale à un métabolite de la doxorubicine (7-désoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). L'activité biologique du D7D et l'impact clinique de l'augmentation de ce métabolite n'ont pas été élucidés.

Les données de l'étude JP16003, une étude en un seul bras du trastuzumab (dose de charge de 4 mg/kg en perfusion intraveineuse et perfusion de 2 mg/kg une fois par semaine) et du docétaxel (60 mg/m² en perfusion intraveineuse) chez des femmes japonaises atteintes d'un cancer du sein HER2 positif semblaient indiquer que l'administration concomitante de trastuzumab n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique de docétaxel. L'étude JP19959 était une sous-étude de l'étude BO18255 (ToGA) réalisée chez des hommes et femmes japonais atteints d'un cancer gastrique avancé afin d'étudier la pharmacocinétique de la capécitabine et du cisplatine administrés en association ou non avec le trastuzumab. Les résultats de cette petite sous-étude semblaient indiquer que l'exposition aux métabolites biologiquement actifs de la capécitabine (par exemple le 5-FU) n'avait pas été modifiée par l'utilisation concomitante du cisplatine ou du cisplatine associé au trastuzumab. Cependant, lorsque la capécitabine était associée au trastuzumab, des concentrations plus élevées de capécitabine et une demi-vie allongée ont été observées. Les données semblaient également indiquer que la pharmacocinétique du cisplatine n'était pas modifiée par l'utilisation concomitante de capécitabine ou de capécitabine associée au trastuzumab.

Les données pharmacocinétiques issues de l'étude H4613g/GO01305 chez les patients atteints d'un cancer HER2 positif métastatique ou localement avancé et inopérable semblaient indiquer que le trastuzumab n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du carboplatine.

Effet d'autres agents anticancéreux sur la pharmacocinétique du trastuzumab

En comparant les concentrations sériques simulées du trastuzumab après administration de trastuzumab en monothérapie (dose de charge de 4 mg/kg puis 2 mg/kg toutes les semaines en perfusion intraveineuse) aux concentrations sériques observées chez des femmes japonaises atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif (étude JP16003), aucun effet pharmacocinétique de l'administration concomitante de docétaxel sur la pharmacocinétique du trastuzumab n'a été mis en évidence.

Une comparaison des résultats pharmacocinétiques de deux études de phase II (BO15935 et M77004) et d'une étude de phase III (H0648g) dans lesquelles les patients étaient traités de façon concomitante avec le trastuzumab et le paclitaxel et de ceux de deux études de phase II dans lesquelles le trastuzumab était administré en monothérapie (WO16229 et MO16982) chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif montre que les concentrations sériques résiduelles individuelles et moyennes de trastuzumab variaient au sein de chaque étude et entre les différentes études, mais qu'il n'y avait pas d'impact clair de l'administration concomitante de paclitaxel sur la pharmacocinétique du trastuzumab. La comparaison des données de pharmacocinétique du trastuzumab issues de l'étude M77004, dans laquelle des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif étaient traitées avec le trastuzumab, le paclitaxel et la doxorubicine aux données de pharmacocinétique du trastuzumab issues d'études dans lesquelles le trastuzumab était administré en monothérapie (H0649g) ou en association avec une anthracycline plus cyclophosphamide ou paclitaxel (étude H0648g) semblait indiquer que la doxorubicine et le paclitaxel n'avaient pas d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

Les données de pharmacocinétique issues de l'étude H4613g/GO01305 semblaient indiquer que le carboplatine n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

L'administration concomitante d'anastrozole ne semble pas influencer la pharmacocinétique du trastuzumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le trastuzumab et pendant 7 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.2).

Grossesse

Des études destinées à évaluer les effets du trastuzumab sur la reproduction ont été menées chez le singe cynomolgus en utilisant des doses jusqu'à 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de la formulation intraveineuse de trastuzumab recommandée chez l'homme. Ces études n'ont pas révélé de signes d'altération de la fertilité ni de fœtotoxicité. Il a été observé un passage transplacentaire du trastuzumab durant les périodes initiale (du 20^e au 50^e jour de la gestation) et tardive (du 120^e au 150^e jour de la gestation) du développement fœtal. On ignore si le trastuzumab peut avoir des effets délétères sur la fonction de reproduction. Dans la mesure où les études de reproduction menées chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'homme, l'utilisation du trastuzumab doit être évitée pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque possible pour le fœtus.

Depuis la commercialisation, des cas d'altération du développement et/ou de la fonction rénal(e) du fœtus avec oligohydroamnios ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant le trastuzumab. Certains de ces cas ont été associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus. En cas de grossesse survenant durant le traitement, les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du fœtus. En cas d'administration du trastuzumab chez une femme enceinte ou de survenue d'une grossesse pendant le traitement par le trastuzumab ou dans les 7 mois suivant la dernière administration de trastuzumab, une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire est recommandée.

Allaitement

Une étude menée chez des femelles cynomolgus allaitantes à des doses 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de la formulation intraveineuse de trastuzumab recommandée chez l'homme a montré que le trastuzumab passe dans le lait maternel. La présence de trastuzumab dans le sérum des petits n'a pas été associée à des effets indésirables sur leur croissance ou leur développement entre la naissance et l'âge d'un mois. Chez la femme, le passage du trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu. Étant donné que chez l'être humain, les IgG1 passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson n'est pas connu, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par le trastuzumab et pendant 7 mois après la dernière administration.

Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ontruzant peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients devront être avertis que s'ils présentent des symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.4), ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves et/ou les plus fréquents rapportés à ce jour avec l'utilisation d'Ontruzant sont : un dysfonctionnement cardiaque, des réactions liées à la perfusion, une hématotoxicité (en particulier une neutropénie), des infections et des effets indésirables pulmonaires.

Liste tabulée des effets indésirables

Les catégories de fréquence utilisées dans cette section sont : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Sont présentés dans le tableau 1 les effets indésirables qui ont été rapportés lors de l'utilisation du trastuzumab intraveineux en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie dans les études cliniques pivots et depuis la commercialisation.

Tous les termes présentés sont basés sur le pourcentage le plus élevé observé dans les études cliniques pivots. De plus, les termes rapportés en post-commercialisation sont inclus dans le tableau 1.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés avec le trastuzumab intraveineux en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie dans les études cliniques pivots (N = 8 386) et depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection	Très fréquent
	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Sepsis neutropénique	Fréquent
	Cystite	Fréquent
	Zona	Fréquent
	Grippe	Fréquent
	Sinusite	Fréquent
	Infection cutanée	Fréquent
	Rhinite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires hautes	Fréquent
	Infection urinaire	Fréquent
	Érysipèle	Fréquent
	Cellulite	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
Sepsis	Peu fréquent	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Progression d'une tumeur maligne	Indéterminée
	Progression d'une tumeur	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile	Très fréquent
	Anémie	Très fréquent
	Neutropénie	Très fréquent
	Diminution des leucocytes/leucopénie	Très fréquent
	Thrombopénie	Très fréquent
	Hypoprothrombinémie	Indéterminée
	Thrombopénie immune	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Fréquent
	+ Réaction anaphylactique	Indéterminée
	+ Choc anaphylactique	Indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte de poids	Très fréquent
	Anorexie	Très fréquent
	Syndrome de lyse tumorale	Indéterminée
	Hyperkaliémie	Indéterminée
Affections psychiatriques	Insomnie	Très fréquent
	Anxiété	Fréquent
	Dépression	Fréquent
	Pensées anormales	Fréquent
Affections du système nerveux	¹ Tremblements	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Très fréquent
	Céphalées	Très fréquent
	Paresthésies	Très fréquent
	Dysgueusie	Très fréquent
	Neuropathie périphérique	Fréquent
	Hypertonie	Fréquent
	Somnolence	Fréquent
	Ataxie	Fréquent
	Parésie	Rare
	Cedème cérébral	Indéterminée
Affections oculaires	Conjonctivite	Très fréquent
	Larmolement	Très fréquent
	Sécheresse oculaire	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
	Œdème papillaire	Indéterminée
	Hémorragie rétinienne	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Peu fréquent
Affections cardiaques	¹ Diminution de la pression artérielle	Très fréquent
	¹ Augmentation de la pression artérielle	Très fréquent
	¹ Rythme cardiaque irrégulier	Très fréquent
	¹ Palpitations	Très fréquent
	¹ Flutter	Très fréquent
	Diminution de la fraction d'éjection*	Très fréquent
	+ Insuffisance cardiaque (congestive)	Fréquent
	⁺¹ Tachycardie supraventriculaire	Fréquent
	Cardiomyopathie	Fréquent
	épanchement péricardique	Peu fréquent
	Choc cardiogénique	Indéterminée
	Péricardite	Indéterminée
	Bradycardie	Indéterminée
	Bruit de galop	Indéterminée
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Très fréquent
	⁺¹ Hypotension	Fréquent
	Vasodilatation	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	⁺¹ Sibilances	Très fréquent
	⁺ Dyspnée	Très fréquent
	Toux	Très fréquent
	épistaxis	Très fréquent
	Rhinorrhée	Très fréquent
	⁺ Pneumonie	Fréquent
	Asthme	Fréquent
	Troubles pulmonaires	Fréquent
	⁺ épanchement pleural	Fréquent
	Pneumopathie	Rare
	⁺ Fibrose pulmonaire	Indéterminée
	⁺ Détresse respiratoire	Indéterminée
	⁺ Insuffisance respiratoire	Indéterminée
	⁺ Infiltration pulmonaire	Indéterminée
	⁺ Œdème pulmonaire aigu	Indéterminée
	⁺ Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Indéterminée
	⁺ Bronchospasme	Indéterminée
	⁺ Hypoxie	Indéterminée
	⁺ Désaturation en oxygène	Indéterminée
	Œdème laryngé	Indéterminée
	Orthopnée	Indéterminée
Œdème pulmonaire	Indéterminée	
Pneumopathie interstitielle	Indéterminée	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	¹ Œdème labial	Très fréquent
	Douleur abdominale	Très fréquent
	Dyspepsie	Très fréquent
	Constipation	Très fréquent
	Stomatite	Très fréquent
Hémorroïdes	Fréquent	

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
	Sécheresse buccale	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatocellulaire	Fréquent
	Hépatite	Fréquent
	Sensibilité du foie à la palpation	Fréquent
	Ictère	Rare
	Insuffisance hépatique	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème	Très fréquent
	Rash	Très fréquent
	¹ Œdème facial	Très fréquent
	Alopécie	Très fréquent
	Onychopathie	Très fréquent
	Érythrodysesthésie palmo-plantaire	Très fréquent
	Acné	Fréquent
	Sécheresse cutanée	Fréquent
	Ecchymose	Fréquent
	Hyperhidrose	Fréquent
	Rash maculo-papuleux	Fréquent
	Prurit	Fréquent
	Onychoclasie	Fréquent
	Dermatite	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Angioœdème	Indéterminée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies	Très fréquent
	¹ Tension musculaire	Très fréquent
	Myalgies	Très fréquent
	Arthrite	Fréquent
	Dorsalgie	Fréquent
	Douleurs osseuses	Fréquent
	Spasmes musculaires	Fréquent
	Cervicalgie	Fréquent
Douleur des extrémités	Fréquent	
Affections du rein et des voies urinaires	Trouble rénal	Fréquent
	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Indéterminée
	Néphropathie glomérulaire	Indéterminée
	Insuffisance rénale	Indéterminée
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Oligohydramnios	Indéterminée
	Hypoplasie rénale	Indéterminée
	Hypoplasie pulmonaire	Indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Inflammation du sein/mastite	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Très fréquent
	Douleur thoracique	Très fréquent
	Frissons	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent
	Syndrome pseudo-grippal	Très fréquent
	Réaction liée à la perfusion	Très fréquent
	Douleur	Très fréquent
	Fièvre	Très fréquent
	Mucite	Très fréquent
	Œdème périphérique	Très fréquent
	Malaise	Fréquent
Œdème	Fréquent	

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Fréquent

⁺ Effets indésirables rapportés comme ayant été d'issue fatale.

¹ Effets indésirables rapportés en général en association avec des réactions liées à la perfusion. Leurs pourcentages spécifiques ne sont pas disponibles.

* Observés lors d'un traitement en association avec des taxanes après un traitement par des anthracyclines.

Description de certains effets indésirables

Dysfonctionnement cardiaque

L'insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA) est un effet indésirable fréquent associé à l'utilisation du trastuzumab et des cas d'issue fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Des signes et symptômes de dysfonctionnement cardiaque tels que dyspnée, orthopnée, augmentation de la toux, œdème pulmonaire, bruit de galop ou diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ont été observés chez des patients traités par le trastuzumab (voir rubrique 4.4).

Dans trois études cliniques pivots du trastuzumab administré en association avec une chimiothérapie en traitement adjuvant, l'incidence de troubles cardiaques de grades 3/4 (spécifiquement d'insuffisance cardiaque congestive) a été similaire chez les patients recevant la chimiothérapie seule (c'est-à-dire ne recevant pas le trastuzumab) et chez les patients recevant le trastuzumab séquentiellement après un taxane (0,3 % à 0,4%). L'incidence a été plus élevée chez les patients qui recevaient le trastuzumab en association avec un taxane (2,0 %). En situation néoadjuvante, l'expérience de l'administration concomitante de trastuzumab et d'un protocole comportant une anthracycline à faible dose est limitée (voir rubrique 4.4).

Lorsque le trastuzumab a été administré après la fin d'une chimiothérapie adjuvante, une insuffisance cardiaque de classes III-IV de la NYHA a été observée chez 0,6 % des patients du bras de traitement d'un an après un suivi médian de 12 mois. Dans l'étude BO16348, après un suivi médian de 8 ans, l'incidence d'ICC sévère (classes III et IV de la NYHA) dans le bras de traitement d'un an par le trastuzumab était de 0,8 % et le taux d'insuffisance ventriculaire gauche légère symptomatique et asymptomatique était de 4,6 %.

La réversibilité d'une ICC sévère (définie comme une séquence d'au moins deux valeurs consécutives de la FEVG \geq 50 % après l'événement) a été démontrée chez 71,4 % des patients traités par le trastuzumab. La réversibilité d'une insuffisance ventriculaire gauche légère symptomatique et asymptomatique a été démontrée chez 79,5 % des patients. Environ 17 % des événements liés à un dysfonctionnement cardiaque sont survenus après la fin du traitement par le trastuzumab.

Dans les études pivots menées dans le cancer métastatique avec le trastuzumab intraveineux, l'incidence de dysfonctionnement cardiaque était de 9 % à 12 % lorsque le trastuzumab était associé au paclitaxel contre 1 % à 4 % avec le paclitaxel seul. En monothérapie, le taux était de 6 % à 9 %. Le taux le plus élevé de dysfonctionnement cardiaque a été observé chez les patients recevant le trastuzumab en association avec une anthracycline plus cyclophosphamide (27 %) et était significativement plus élevé que chez ceux recevant une anthracycline plus cyclophosphamide seuls (7 % à 10 %). Dans une étude clinique ultérieure avec surveillance prospective de la fonction cardiaque, l'incidence d'ICC symptomatique a été de 2,2 % chez les patients recevant le trastuzumab et le docétaxel contre 0 % chez les patients recevant le docétaxel seul. La plupart des patients (79 %) ayant développé un dysfonctionnement cardiaque dans ces études cliniques ont présenté une amélioration après avoir reçu un traitement standard pour l'ICC.

Réactions liées à la perfusion, réactions de type allergique et hypersensibilité

Il est estimé qu'environ 40 % des patients qui sont traités par le trastuzumab présenteront une forme de réaction liée à la perfusion. Cependant, la majorité des réactions liées à la perfusion sont d'intensité légère à modérée (système de cotation NCI-CTC) et tendent à survenir en début de traitement, c'est-à-dire au cours des trois premières perfusions et de façon moins fréquente lors des perfusions ultérieures. Les réactions comprennent frissons, fièvre, dyspnée, hypotension, sibilances, bronchospasme, tachycardie, désaturation en oxygène, détresse respiratoire, rash, nausées, vomissements et céphalées (voir rubrique 4.4). Le taux de réactions liées à la perfusion de tous grades variait selon les études en fonction de l'indication, de la méthodologie de recueil des données et selon que le trastuzumab était administré en association avec une chimiothérapie ou en monothérapie.

Des réactions anaphylactiques sévères nécessitant une prise en charge immédiate peuvent survenir, généralement durant la première ou la deuxième perfusion de trastuzumab (voir rubrique 4.4) et ont été associées à une issue fatale.

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées dans des cas isolés.

Hématotoxicité

Une neutropénie fébrile, une leucopénie, une anémie, une thrombopénie et une neutropénie surviennent très fréquemment. La fréquence de survenue d'une hypoprothrombinémie n'est pas déterminée. Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docétaxel après un traitement avec une anthracycline.

Événements pulmonaires

Des effets indésirables pulmonaires sévères, dont certains d'issue fatale, surviennent lors du traitement par le trastuzumab. Cela inclut, de façon non exhaustive, des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon et une insuffisance respiratoire (voir rubrique 4.4).

Les détails des mesures de réduction du risque conformes au plan de gestion des risques européen sont présentés à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Immunogénicité

Dans l'étude clinique de traitement néoadjuvant/adjuvant du cancer du sein précoce(BO22227), après un suivi médian dépassant 70 mois, 10,1 % (30/296) des patients traités par le trastuzumab intraveineux ont développé des anticorps anti-trastuzumab. Des anticorps anti-trastuzumab neutralisants ont été décelés dans des échantillons post-administration chez 2 des 30 patients dans le bras le trastuzumab intraveineux.

La pertinence clinique de ces anticorps n'est pas connue. La présence d'anticorps anti-trastuzumab n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique, l'efficacité (déterminée par une réponse pathologique complète [pCR] et la survie sans événement [EFS]) et la sécurité déterminée par l'occurrence de réactions liées à l'administration de trastuzumab intraveineux.

Il n'y a pas de données d'immunogénicité disponibles pour le trastuzumab dans le cancer gastrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été observé lors des études cliniques menées chez l'homme. Dans les études cliniques, aucune dose unique de trastuzumab administré seul n'a dépassé 10 mg/kg ; une dose d'entretien de 10 mg/kg toutes les trois semaines après une dose de charge de 8 mg/kg a été évaluée dans une étude clinique chez des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique. Jusqu'à cette dose, le produit a été bien toléré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01XC03

Ontruzant est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 % à 30 % des cancers primitifs du sein. Les études de détermination du statut HER2 dans le cancer gastrique utilisant l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou l'hybridation *in situ* chromogénique (CISH) ont montré qu'il existe une large variation de la positivité HER2 allant de 6,8 % à 34,0 % pour l'ICH et de 7,1 % à 42,6 % pour la FISH. Des études montrent que la survie sans maladie est plus courte chez les patients atteints d'un cancer du sein dont les tumeurs surexpriment HER2 que chez ceux dont les tumeurs ne présentent pas cette surexpression. Le domaine extracellulaire du récepteur (ECD, p105) peut passer dans la circulation sanguine et être dosé dans les échantillons sériques.

Mécanisme d'action

Le trastuzumab se lie avec une affinité et une sélectivité élevées au sous-domaine IV, une région juxtamembranaire du domaine extracellulaire du récepteur HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de HER2. En conséquence, des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. De plus, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). *In vitro*, il a été établi que l'ADCC du trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses qui surexpriment HER2 par rapport aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression.

Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2

Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2 dans le cancer du sein

Le trastuzumab ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 ou une amplification du gène HER2, déterminée par une méthode précise et validée. La surexpression de HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des blocs de tissu tumoral fixé (voir rubrique 4.4). L'amplification du gène HER2 doit être détectée par FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) ou par CISH (hybridation *in situ* chromogénique) sur des blocs de tissu tumoral fixé. Les patients pourront bénéficier du traitement par le trastuzumab s'ils présentent une forte surexpression de HER2 définie par un score 3+ par immunohistochimie ou par un résultat positif par FISH ou CISH.

Afin d'assurer des résultats exacts et reproductibles, les analyses doivent être effectuées dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation des méthodes analytiques.

La grille recommandée pour évaluer l'intensité du marquage par immunohistochimie est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Grille recommandée pour évaluer l'intensité du marquage par immunohistochimie dans le cancer du sein

Score	Marquage	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Pas de marquage ou marquage membranaire dans moins de 10 % des cellules tumorales.	Négative
1+	Marquage membranaire faible ou à peine perceptible observé dans plus de 10 % des cellules tumorales. Les cellules ne sont marquées que sur une partie de leur membrane.	Négative
2+	Marquage membranaire complet d'intensité faible à modérée observé dans plus de 10 % des cellules tumorales.	Équivoque
3+	Marquage membranaire complet d'intensité forte observé dans plus de 10 % des cellules tumorales.	Positive

En général, le résultat FISH est considéré comme positif si le rapport du nombre de copies du gène HER2 par cellule tumorale sur le nombre de copies du chromosome 17 est ≥ 2 ou s'il y a plus de 4 copies du gène HER2 par cellule tumorale s'il n'est pas utilisé de sonde témoin du chromosome 17.

En général, le résultat CISH est considéré comme positif s'il y a plus de 5 copies du gène HER2 par noyau dans plus de 50 % des cellules tumorales.

Pour les instructions complètes sur la réalisation et l'interprétation des tests, se reporter aux notices des tests FISH et CISH homologués. Les recommandations officielles concernant le test HER2 peuvent également s'appliquer.

Pour toutes les autres méthodes qui peuvent être utilisées pour évaluer la surexpression de la protéine HER2 ou l'amplification du gène HER2, les analyses ne doivent être réalisées que par des laboratoires utilisant des techniques de pointe appropriées et des méthodes validées. Ces méthodes doivent être suffisamment précises et exactes pour démontrer la surexpression de HER2 et être capables de distinguer une surexpression de HER2 modérée (correspondant à 2+) d'une surexpression élevée (correspondant à 3+).

Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2 dans le cancer gastrique

Seule une méthode précise et validée doit être utilisée pour la détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2. Une méthode immunohistochimique (IHC) est recommandée à titre de première modalité de test. Dans le cas où le statut d'amplification du gène HER2 est également nécessaire, une technologie SISH (hybridation *in situ* à l'argent) ou FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) doit être utilisée. La technologie SISH est cependant recommandée afin de permettre l'évaluation en parallèle de l'histologie et de la morphologie de la tumeur. Afin d'assurer la validation des méthodes analytiques et l'obtention de résultats exacts et reproductibles, les tests HER2 doivent être réalisés par un laboratoire disposant d'un personnel expérimenté. Pour les instructions complètes sur la réalisation et l'interprétation des tests, se reporter à la notice des tests HER2 utilisés.

Dans l'étude ToGA (BO18255), les patients dont les tumeurs étaient soit IHC3+ soit FISH positives étaient définis comme HER2 positifs et de ce fait, ont été inclus dans l'étude. En se basant sur les résultats de l'étude, les effets bénéfiques étaient limités aux patients présentant les taux les plus élevés de surexpression de la protéine HER2, définis par un score 3+ par IHC ou un score 2+ par IHC avec un résultat FISH positif.

Dans une étude comparative de méthodes (étude D008548), il a été observé un niveau de concordance élevé (> 95 %) entre les technologies SISH et FISH pour la détection de l'amplification du gène HER2 chez les patients atteints d'un cancer gastrique.

La surexpression de HER2 doit être détectée au moyen d'une méthode immunohistochimique (ICH) sur des blocs de tissus tumoral fixé ; l'amplification du gène HER2 doit être détectée par hybridation *in situ* en utilisant soit la SISH soit la FISH sur des blocs de tissu tumoral fixé.

La grille recommandée pour évaluer l'intensité du marquage par immunohistochimie est présentée dans le tableau 3 :

Tableau 3. Grille recommandée pour évaluer l'intensité du marquage par immunohistochimie dans le cancer gastrique

Score	Pièce opératoire - Profil de marquage	Échantillon de biopsie - Profil de marquage	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Pas de marquage ou marquage membranaire dans < 10 % des cellules tumorales.	Pas de réactivité ni de marquage membranaire dans des cellules tumorales.	Négative
1+	Marquage membranaire faible/à peine perceptible dans ≥ 10 % des cellules tumorales ; les cellules ne sont marquées que sur une partie de leur membrane.	Amas de cellules tumorales avec marquage membranaire faible/à peine perceptible quel que soit le pourcentage de cellules tumorales marquées.	Négative
2+	Marquage membranaire complet, basolatéral ou latéral, d'intensité faible à modérée dans ≥ 10 % des cellules tumorales.	Amas de cellules avec marquage membranaire complet, basolatéral ou latéral, d'intensité faible à modérée, quel que soit le pourcentage de cellules tumorales marquées.	Équivoque
3+	Marquage membranaire complet, basolatéral ou latéral, d'intensité forte dans ≥ 10 % des cellules tumorales.	Amas de cellules avec marquage membranaire complet, basolatéral ou latéral, d'intensité forte, quel que soit le pourcentage de cellules tumorales marquées.	Positive

En général, le résultat SISH ou FISH est considéré comme positif si le rapport du nombre de copies du gène HER2 par cellule tumorale sur le nombre de copies du chromosome 17 est ≥ 2 .

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer du sein métastatique

Dans les études cliniques, le trastuzumab a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique dont les tumeurs surexprimaient HER2 et après échec d'un ou plusieurs protocoles de chimiothérapie pour leur cancer métastatique (trastuzumab seul).

Le trastuzumab a également été utilisé en association avec le paclitaxel ou le docétaxel chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour leur cancer métastatique. Les patients ayant précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines ont été traités avec le paclitaxel (175 mg/m² en perfusion de 3 heures) avec ou sans trastuzumab. Dans l'étude pivot menée avec le docétaxel (100 mg/m² en perfusion d'une heure) avec ou sans trastuzumab, 60 % des patients avaient reçu précédemment une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines. Les patients ont été traités par le trastuzumab jusqu'à progression de la maladie.

L'efficacité du trastuzumab en association avec le paclitaxel chez les patients n'ayant pas reçu préalablement des anthracyclines en traitement adjuvant n'a pas été étudiée. Cependant, l'association de trastuzumab plus docétaxel a été efficace chez les patients, qu'ils aient ou non reçu préalablement un traitement adjuvant par anthracyclines.

La méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 utilisée pour déterminer l'éligibilité des patients dans les études cliniques pivots du trastuzumab en monothérapie et du trastuzumab plus paclitaxel était l'immunohistochimie sur du matériel fixé provenant de biopsies de tumeurs mammaires utilisant les anticorps monoclonaux murins CB11 et 4D5. Le formol ou le liquide de Bouin étaient utilisés comme fixateurs des tissus. Pour les études cliniques, cette analyse était effectuée dans un laboratoire central utilisant une échelle de 0 à 3+. Les patients classifiés 2+ ou 3+ étaient inclus, tandis que ceux qui avaient un marquage 0 ou 1+ étaient exclus. Plus de 70 % des patients inclus présentaient une surexpression classifiée 3+. Les données semblent indiquer que les effets bénéfiques ont été supérieurs chez les patients présentant les niveaux les plus élevés de surexpression de HER2 (3+).

La principale méthode utilisée pour déterminer la positivité du test HER2 dans l'étude pivot du docétaxel, avec ou sans trastuzumab, était l'immunohistochimie. Un test FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) a été utilisé chez une minorité de patients. Dans cette étude, 87 % des patients inclus avaient un statut HER2 qui était IHC3+ et 95 % des patients inclus avaient un statut HER2 qui était IHC3+ et/ou FISH positif.

Administration hebdomadaire dans le cancer du sein métastatique

Les données d'efficacité dans les études cliniques en monothérapie et en association sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Données d'efficacité dans les études cliniques en monothérapie et en association

Paramètre	Monothérapie	Traitement en association			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docétaxel ³ N = 92	Docétaxel ³ N = 94
Taux de réponse (IC à 95 %)	18 % (13 ; 25)	49 % (36 ; 61)	17 % (9 ; 27)	61 % (50 ; 71)	34 % (25 ; 45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC à 95 %)	9,1 (5,6 ; 10,3)	8,3 (7,3 ; 8,8)	4,6 (3,7 ; 7,4)	11,7 (9,3 ; 15,0)	5,7 (4,6 ; 7,6)
TTP médian (mois) (IC à 95 %)	3,2 (2,6 ; 3,5)	7,1 (6,2 ; 12,0)	3,0 (2,0 ; 4,4)	11,7 (9,2 ; 13,5)	6,1 (5,4 ; 7,2)
Durée médiane de survie (mois) (IC à 95 %)	16,4 (12,3 ; NE)	24,8 (18,6 ; 33,7)	17,9 (11,2 ; 23,8)	31,2 (27,3 ; 40,8)	22,74 (19,1 ; 30,8)

TTP = *time to progression* (délai avant progression) ; « NE » indique qu'il n'a pas pu être estimé ou n'a pas encore été atteint.

1. Étude H0649g : sous-population de patients IHC3+.
2. Étude H0648g : sous-population de patients IHC3+.
3. Étude M77001 : analyse de toute la population (en intention de traiter), résultats à 24 mois.

Traitement associant le trastuzumab et l'anastrozole

Le trastuzumab a été étudié en association avec l'anastrozole en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique chez des patientes ménopausées porteuses de tumeurs surexprimant HER2 et positives pour les récepteurs hormonaux (c'est-à-dire récepteurs aux œstrogènes [ER] et/ou récepteurs à la progestérone [PR]). La survie sans progression a été doublée dans le bras trastuzumab plus anastrozole par rapport à l'anastrozole seul (4,8 mois *versus* 2,4 mois). Pour les autres paramètres, l'association a amélioré : la réponse globale (16,5 % *versus* 6,7 %), le taux de bénéfice clinique (42,7 % *versus* 27,9 %), le délai avant progression (4,8 mois *versus* 2,4 mois). Pour le délai de réponse et la durée de la réponse, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux bras. La survie globale médiane a été prolongée de 4,6 mois chez les patientes du bras

trastuzumab plus anastrozole. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Cependant, plus de la moitié des patientes du bras anastrozole seul ont permuté pour recevoir un traitement comportant le trastuzumab après la progression de la maladie.

Administration toutes les trois semaines dans le cancer du sein métastatique

Les données d'efficacité recueillies dans les études cliniques non comparatives en monothérapie et en association sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Données d'efficacité dans les études cliniques non comparatives en monothérapie et en association

Paramètre	Monothérapie		Traitement en association	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab plus docétaxel ⁴ N = 110
Taux de réponse (IC à 95 %)	24 % (15 ; 35)	27 % (14 ; 43)	59 % (41 ; 76)	73 % (63 ; 81)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC à 95 % -)	10,1 (2,8 ; 35,6)	7,9 (2,1 ; 18,8)	10,5 (1,8 ; 21)	13,4 (2,1 ; 55,1)
TTP médian (mois) (IC à 95 %)	3,4 (2,8 ; 4,1)	7,7 (4,2 ; 8,3)	12,2 (6,2 ; NE)	13,6 (11 ; 16)
Durée médiane de survie (mois) (IC à 95 %)	NE	NE	NE	47,3 (32 ; NE)

TTP = *time to progression* (délai avant progression) ; « NE » indique qu'il n'a pas pu être estimé ou n'a pas encore été atteint.

1. Étude WO16229 : dose de charge de 8 mg/kg, suivie de 6 mg/kg toutes les 3 semaines.
2. Étude MO16982 : dose de charge de 6 mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines, suivie de 6 mg/kg toutes les 3 semaines.
3. Étude BO15935.
4. Étude MO16419.

Sites de progression

La fréquence de progression au niveau hépatique a été significativement réduite chez les patients recevant l'association trastuzumab/paclitaxel par rapport au paclitaxel seul (21,8 % *versus* 45,7 % ; $p = 0,004$). Chez les patients recevant le trastuzumab et le paclitaxel, la progression au niveau du système nerveux central a été plus importante que chez les patients traités par le paclitaxel seul (12,6 % *versus* 6,5 % ; $p = 0,377$).

Cancer du sein précoce (situation adjuvante)

Un cancer du sein précoce est défini comme un carcinome primitif du sein, infiltrant, non métastatique. En situation adjuvante, le trastuzumab a été évalué dans quatre grandes études cliniques multicentriques randomisées.

- L'étude BO16348 comparant le trastuzumab une fois toutes les trois semaines pendant 1 an et 2 ans de traitement *versus* observation chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif après chirurgie, chimiothérapie conventionnelle et radiothérapie (si indiquée). De plus, une comparaison du traitement par le trastuzumab pendant 1 an *versus* 2 ans a été réalisée. Les patients traités par le trastuzumab ont reçu une dose de charge de 8 mg/kg, suivie de 6 mg/kg toutes les trois semaines pendant un an ou deux ans.
- Les études NSABP B-31 et NCCTG N9831, qui ont fait l'objet d'une analyse groupée, ont évalué l'intérêt clinique de l'association d'un traitement par le trastuzumab avec le paclitaxel après une chimiothérapie associant doxorubicine et cyclophosphamide (AC). En outre, l'étude NCCTG N9831 a également évalué l'ajout de façon séquentielle du trastuzumab à une chimiothérapie AC → P (paclitaxel) chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie.

- L'étude BCIRG 006 a évalué l'ajout d'un traitement par le trastuzumab au docétaxel, soit après une chimiothérapie AC, soit en association avec le docétaxel et le carboplatine chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie.

Dans l'étude HERA, les cancers du sein précoces étaient limités aux adénocarcinomes primitifs du sein infiltrants, opérables, avec atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire si la tumeur mesurait au moins 1 cm de diamètre.

Dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831, les cancers du sein précoces étaient limités aux femmes présentant un cancer du sein opérable à risque élevé, défini comme un cancer du sein HER2 positif avec atteinte ganglionnaire ou comme un cancer du sein HER2 positif sans atteinte ganglionnaire, mais avec des facteurs de risque élevé (tumeur mesurant > 1 cm et négative pour les ER ou tumeur mesurant > 2 cm, quel que soit le statut pour les récepteurs hormonaux).

Dans l'étude BCIRG 006, les cancers du sein précoces HER2 positifs étaient définis comme soit avec atteinte ganglionnaire soit sans atteinte ganglionnaire (pN0) avec un risque élevé et au moins un des facteurs de risque suivants : taille de la tumeur > 2 cm, récepteurs aux œstrogènes et récepteurs à la progestérone négatifs, grade histologique et/ou nucléaire de 2 ou 3 ou âge < 35 ans).

Les résultats d'efficacité de l'étude BO16348 après un suivi médian de 12 mois* et de 8 ans** sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6. Résultats d'efficacité de l'étude BO16348

Paramètre	Suivi médian de 12 mois*		Suivi médian de 8 ans**	
	Observation N = 1 693	Trastuzumab 1 an N = 1 693	Observation N = 1 697***	Trastuzumab 1 an N = 1 702***
Survie sans maladie (<i>disease-free survival</i> - DFS)				
- Nombre de patients avec événement	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Nombre de patients sans événement	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
Valeur de p <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
Risque relatif <i>versus</i> observation	0,54		0,76	
Survie sans récurrence (<i>recurrence-free survival</i> - RFS)				
- Nombre de patients avec événement	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Nombre de patients sans événement	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
Valeur de p <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
Risque relatif <i>versus</i> observation	0,51		0,73	
Survie sans maladie à distance (<i>distant disease-free survival</i> - DDFS)				
- Nombre de patients avec événement	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Nombre de patients sans événement	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
Valeur de p <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
Risque relatif <i>versus</i> observation	0,50		0,76	

Paramètre	Suivi médian de 12 mois*		Suivi médian de 8 ans**	
	Observation N = 1 693	Trastuzumab 1 an N = 1 693	Observation N = 1 697***	Trastuzumab 1 an N = 1 702***
Survie globale (décès)				
- Nombre de patients avec événement	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Nombre de patients sans événement	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
Valeur de p <i>versus</i> observation		0,24		0,0005
Risque relatif <i>versus</i> observation		0,75		0,76

* Le co-critère principal d'évaluation de la DFS à 1 an *versus* observation a atteint le seuil statistique prédéfini.

** Analyse finale (incluant un cross-over de 52 % des patients du bras observation au bras trastuzumab).

*** Il y a une discordance dans la taille totale de l'échantillon en raison d'un petit nombre de patients ayant été randomisés après la date de gel des données pour l'analyse du suivi médian de 12 mois.

Les résultats d'efficacité issus de l'analyse d'efficacité intermédiaire ont atteint le seuil statistique prédéfini dans le protocole pour la comparaison d'un an de traitement par le trastuzumab *versus* observation. Après un suivi médian de 12 mois, le risque relatif (RR) de survie sans maladie (DFS) était de 0,54 (IC à 95 % [0,44 ; 0,67]), ce qui se traduit par une différence en bénéfice absolu, en termes de survie sans maladie à 2 ans, de 7,6 points (85,8 % *versus* 78,2 %) en faveur du bras trastuzumab.

Une analyse finale réalisée après un suivi médian de 8 ans a montré qu'un traitement d'un an par le trastuzumab est associé à une réduction du risque de 24 % par rapport à l'observation uniquement (RR = 0,76, IC à 95 % [0,67 ; 0,86]). Cela se traduit par une différence en bénéfice absolu, en termes de survie sans maladie à 8 ans, de 6,4 % en faveur du traitement d'un an par le trastuzumab.

Dans l'analyse finale, l'extension de la durée de traitement par le trastuzumab à deux ans n'a pas montré de bénéfice supplémentaire par rapport au traitement d'un an [RR de DFS dans la population en intention de traiter (ITT) avec un traitement de 2 ans *versus* 1 an = 0,99 (IC à 95 % [0,87 ; 1,13]) ; valeur de p = 0,90 et RR de SG = 0,98 (0,83 ; 1,15) ; valeur de p = 0,78]. Le taux de dysfonctionnement cardiaque asymptomatique a augmenté dans le bras de traitement de deux ans (8,1 % *versus* 4,6 % dans le bras de traitement d'un an). Davantage de patients ont présenté au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4 dans le bras de traitement de deux ans (20,4 %) par rapport au bras de traitement d'un an (16,3 %).

Dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831, le trastuzumab a été administré en association avec le paclitaxel, après une chimiothérapie AC.

La doxorubicine et le cyclophosphamide étaient administrés en association de la façon suivante :

- doxorubicine en bolus intraveineux, à raison de 60 mg/m², administrée toutes les 3 semaines pendant 4 cycles ;
- cyclophosphamide intraveineux, à raison de 600 mg/m² en 30 minutes, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.

Le paclitaxel, en association avec le trastuzumab, était administré de la façon suivante :

- paclitaxel intraveineux - 80 mg/m² en perfusion intraveineuse continue, administré chaque semaine pendant 12 semaines ;

ou

- paclitaxel intraveineux - 175 mg/m² en perfusion intraveineuse continue, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 1 de chaque cycle).

Les résultats d'efficacité de l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG 9831 au moment de l'analyse finale de la DFS* sont résumés dans le tableau 7. La durée médiane de suivi a été de 1,8 an pour les patients du bras AC→P et de 2,0 ans pour les patients du bras AC→PH.

Tableau 7. Résumé des résultats d'efficacité de l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 au moment de l'analyse finale de la DFS*

Paramètre	AC→P (N = 1 679)	AC→PH (N = 1 672)	Risque relatif <i>versus</i> AC→P (IC à 95 %) Valeur de p
Survie sans maladie (<i>disease-free survival</i> - DFS) Nombre de patients avec événement (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39 ; 0,59) p < 0,0001
Récidive à distance Nombre de patients avec événement	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37 ; 0,60) p < 0,0001
Décès (événements de SG) : Nombre de patients avec événement	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48 ; 0,92) p = 0,014**

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; H : trastuzumab.

* Après une durée médiane de suivi de 1,8 an pour les patients du bras AC→P et de 2 ans pour les patients du bras AC→PH.

** La valeur de p pour la survie globale n'a pas atteint la limite statistique prédéfinie pour la comparaison AC→PH *versus* AC→P.

Pour le critère principal, la survie sans maladie (DFS), l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie avec le paclitaxel a permis d'obtenir une diminution de 52 % du risque de récurrence de la maladie. Le risque relatif se traduit en un bénéfice absolu, en termes de taux de survie sans maladie à 3 ans, estimé à 11,8 points (87,2 % *versus* 75,4 %) en faveur du bras AC→PH (trastuzumab).

Lors d'une actualisation de la sécurité après un suivi médian de 3,5 à 3,8 ans, une analyse de la survie sans maladie (DFS) a reconfirmé l'ampleur du bénéfice observé dans l'analyse finale de la DFS. Malgré le cross-over au trastuzumab dans le bras de contrôle, l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie avec le paclitaxel a permis d'obtenir une diminution de 52 % du risque de récurrence de la maladie. L'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie avec le paclitaxel a également permis d'obtenir une diminution de 37 % du risque de décès.

L'analyse finale planifiée de la survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 a été effectuée quand 707 décès sont survenus (suivi médian de 8,3 ans dans le groupe AC→PH). Le traitement avec AC→PH a conduit à une amélioration statistiquement significative de la survie globale par rapport à AC→P (RR stratifié = 0,64 ; IC à 95 % [0,55 ; 0,74] ; valeur de p (test du log-rank) < 0,0001). À 8 ans, le taux de survie a été estimé à 86,9 % dans le bras AC→PH et à 79,4 % dans le bras AC→P, soit un bénéfice absolu de 7,4 % (IC à 95 % [4,9 % ; 10,0 %]). Les résultats finaux de survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sont résumés dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8. Analyse finale de la survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831

Paramètre	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	Valeur de p versus AC→P	Risque relatif versus AC→P (IC à 95 %)
Décès (événements de SG) : Nombre de patients avec événement (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55 ; 0,74)

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; H : trastuzumab.

Une analyse de la DFS a également été réalisée lors de l'analyse finale de la survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831. Les résultats actualisés de l'analyse de la DFS (RR stratifié = 0,61 ; IC à 95 % [0,54 ; 0,69]) ont montré un bénéfice similaire en termes de DFS par rapport à l'analyse principale finale de la DFS, malgré les 24,8 % de patients du bras AC→P ayant permuté pour recevoir le trastuzumab. À 8 ans, le taux de survie sans maladie a été estimé à 77,2 % (IC à 95 % : 74,4 ; 79,1) dans le bras AC→PH, soit un bénéfice absolu de 11,8 % par rapport au bras AC→P.

Dans l'étude BCIRG 006, le trastuzumab a été administré soit en association avec le docétaxel après une chimiothérapie AC (AC→DH), soit en association avec le docétaxel et le carboplatine (DCarbH).

Le docétaxel était administré de la façon suivante :

- docétaxel intraveineux – 100 mg/m² en perfusion intraveineuse d'une heure, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 2 du premier cycle de docétaxel, puis jour 1 de chaque cycle suivant) ;

ou

- docétaxel intraveineux – 75 mg/m² en perfusion intraveineuse d'une heure, administré toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (jour 2 du cycle 1, puis jour 1 de chaque cycle suivant) ;

suivi par :

- carboplatine – pour atteindre une ASC = 6 mg/mL/min, administré en perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes toutes les 3 semaines pour 6 cycles au total.

Le trastuzumab était administré une fois par semaine avec la chimiothérapie, puis toutes les trois semaines pendant 52 semaines au total.

Les résultats d'efficacité de l'étude BCIRG 006 sont résumés dans les tableaux 9 et 10. La durée médiane de suivi a été de 2,9 ans dans le bras AC→D et de 3,0 ans dans chacun des bras AC→DH et DCarbH.

Tableau 9. Résumé des analyses d'efficacité de l'étude BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Paramètre	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Risque relatif versus AC→D (IC à 95 %) Valeur de p
Survie sans maladie (<i>disease-free survival</i> - DFS) Nombre de patients avec événement	195	134	0,61 (0,49 ; 0,77) p < 0,0001
Récidive à distance Nombre de patients avec événement	144	95	0,59 (0,46 ; 0,77) p < 0,0001
Décès (événements de SG) : Nombre de patients avec événement	80	49	0,58 (0,40 ; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicine et cyclophosphamide, suivi par docétaxel ; AC→DH = doxorubicine et cyclophosphamide, suivi par docétaxel et trastuzumab ; IC = intervalle de confiance.

Tableau 10. Résumé des analyses d'efficacité de l'étude BCIRG 006 AC→D *versus* DCarbH

Paramètre	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Risque relatif <i>versus</i> AC→D (IC à 95 %)
Survie sans maladie (<i>disease-free survival</i> - DFS) Nombre de patients avec événement	195	145	0,67 (0,54 ; 0,83) p = 0,0003
Récidive à distance Nombre de patients avec événement	144	103	0,65 (0,50 ; 0,84) p = 0,0008
Décès (événements de SG) : Nombre de patients avec événement	80	56	0,66 (0,47 ; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicine et cyclophosphamide, suivi par docétaxel ; DCarbH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab ; IC = intervalle de confiance.

Pour le critère principal de l'étude BCIRG 006, la survie sans maladie (DFS), le risque relatif se traduit par un bénéfice absolu, en termes de taux de survie sans maladie à 3 ans, estimé à 5,8 points (86,7 % *versus* 80,9 %) en faveur du bras AC→DH (trastuzumab) et à 4,6 points (85,5 % *versus* 80,9 %) en faveur du bras DCarbH (trastuzumab) par rapport au bras AC→D.

Dans l'étude BCIRG 006, 213/1 075 patients du bras DCarbH (TCH), 221/1 074 patients du bras AC→DH (AC→TH) et 217/1 073 patients du bras AC→D (AC→T) avaient un indice de performance de Karnofsky ≤ 90 (80 ou 90). Aucun bénéfice en termes de survie sans maladie (DFS) n'a été observé dans ce sous-groupe de patients (risque relatif = 1,16, IC à 95 % [0,73 ; 1,83] pour le bras DCarbH (TCH) par rapport au bras AC→D (AC→T) ; risque relatif de 0,97, IC à 95 % [0,60 ; 1,55] pour le bras AC→DH (AC→TH) par rapport au bras AC→D).

De plus, une analyse exploratoire post hoc a été réalisée sur les données issues de l'analyse groupée des études cliniques NSABP B-31/NCCTG N9831* et de l'étude clinique BCIRG 006 en combinant les événements de survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques. Les résultats sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11. Résultats de l'analyse exploratoire post hoc de l'analyse groupée des études cliniques NSABP B-31/NCCTG N9831* et de l'étude clinique BCIRG 006 combinant les événements de survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques

	AC→PH (<i>versus</i> AC→P) (NSABP B-31 et NCCTG N9831)*	AC→DH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)
Analyse d'efficacité principale Risques relatifs de DFS (IC à 95 %) Valeur de p	0,48 (0,39 ; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49 ; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54 ; 0,83) p = 0,0003
Analyse d'efficacité avec un suivi à long terme** Risques relatifs de DFS (IC à 95 %) Valeur de p	0,61 (0,54 ; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61 ; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65 ; 0,90) p = 0,0011
Analyse exploratoire post hoc de la survie sans maladie (DFS) et des événements cardiaques symptomatiques Suivi à long terme** Risques relatifs (IC à 95 %)	0,67 (0,60 ; 0,75)	0,77 (0,66 ; 0,90)	0,77 (0,66 ; 0,90)

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; D : docétaxel ; Carb : carboplatine ; H : trastuzumab.
IC = intervalle de confiance.

* Au moment de l'analyse finale de la DFS. La durée médiane de suivi était de 1,8 an dans le bras AC→P et de 2,0 ans dans le bras AC→PH.

** La durée médiane de suivi à long terme pour l'analyse groupée des études cliniques était de 8,3 ans (intervalle : 0,1 - 12,1) pour le bras AC→PH et de 7,9 ans (intervalle : 0,0-12,2) pour le bras AC→P ; la durée médiane de suivi à long terme pour l'étude BCIRG 006 était de 10,3 ans dans les deux bras AC→D (intervalle : 0,0-12,6) et DCarbH (intervalle : 0,0-13,1) et était de 10,4 ans (intervalle : 0,0-12,7) dans le bras AC→DH.

Cancer du sein précoce (situation néoadjuvante-adjuvante)

À ce jour, aucun résultat comparant l'efficacité du trastuzumab administré en association avec une chimiothérapie en situation adjuvante avec celle obtenue en situation néoadjuvante-adjuvante n'est disponible.

En situation néoadjuvante-adjuvante, l'étude MO16432 multicentrique randomisée a évalué l'efficacité clinique d'une administration simultanée de trastuzumab avec une chimiothérapie néoadjuvante incluant à la fois une anthracycline et un taxane, suivie d'un traitement adjuvant par le trastuzumab, jusqu'à une durée totale de traitement d'un an. L'étude a inclus des patients atteints d'un cancer du sein précoce localement avancé (stade III) ou inflammatoire non préalablement traité. Des patients ayant des tumeurs HER2 positives ont été randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie néoadjuvante associée à un traitement néoadjuvant-adjuvant par le trastuzumab, soit une chimiothérapie néoadjuvante seule.

Dans l'étude MO16432, le trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg suivie de la dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines) a été administré en association avec 10 cycles de chimiothérapie néoadjuvante de la façon suivante :

- doxorubicine 60 mg/m² et paclitaxel 150 mg/m², administrés toutes les 3 semaines pendant 3 cycles, suivis de
 - paclitaxel 175 mg/m² administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles,

suivis de :

- CMF à J1 et J8 toutes les 4 semaines pendant 3 cycles,

suivis après la chirurgie de

- cycles supplémentaires de trastuzumab en traitement adjuvant (pour terminer un an de traitement).

Les résultats d'efficacité de l'étude MO16432 sont résumés dans le tableau 12. La durée médiane de suivi dans le bras trastuzumab a été de 3,8 ans.

Tableau 12. Résultats d'efficacité de l'étude MO16432

Paramètre	Chimiothérapie + trastuzumab (n = 115)	Chimiothérapie seule (n = 116)	
Survie sans événement			Risque relatif (IC à 95 %)
Nombre de patients avec événement	46	59	0,65 (0,44 ; 0,96) p = 0,0275
Total des réponses histologiques complètes* (IC à 95 %)	40 % (31,0 ; 49,6)	20,7 % (13,7 ; 29,2)	p = 0,0014
Survie globale			Risque relatif (IC à 95 %)
Nombre de patients avec événement	22	33	0,59 (0,35 ; 1,02) p = 0,0555

* Définie comme l'absence de tout cancer invasif dans le sein et les ganglions axillaires.

Un bénéfice absolu de 13 points en faveur du bras trastuzumab a été estimé en termes de taux de survie sans événement à 3 ans (65 % *versus* 52 %).

Cancer gastrique métastatique

L'étude de phase III ToGA (BO18255) randomisée en ouvert a évalué le trastuzumab en association avec une chimiothérapie *versus* chimiothérapie seule.

La chimiothérapie était administrée de la façon suivante :

- capécitabine - 1 000 mg/m² par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (du soir du jour 1 au matin du jour 15 de chaque cycle) ;
- ou
- 5-fluorouracile intraveineux - 800 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue pendant 5 jours toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (jours 1 à 5 de chaque cycle).

Chacun de ces traitements était administré avec :

- cisplatine - 80 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles le jour 1 de chaque cycle.

Les résultats d'efficacité de l'étude BO18225 sont résumés dans le tableau 13.

Tableau 13. Résultats d'efficacité de l'étude BO18225

Paramètre	FP N = 290	FP + H N = 294	RR (IC à 95 %)	Valeur de p
Survie globale, médiane en mois	11,1	13,8	0,74 (0,60 ; 0,91)	0,0046
Survie sans progression, médiane en mois	5,5	6,7	0,71 (0,59 ; 0,85)	0,0002
Délai de progression de la maladie, médiane en mois	5,6	7,1	0,70 (0,58 ; 0,85)	0,0003
Taux de réponse globale, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22 ; 2,38)	0,0017
Durée de la réponse, médiane en mois	4,8	6,9	0,54 (0,40 ; 0,73)	< 0,0001

FP + H : fluoropyrimidine et cisplatine + trastuzumab.

FP : fluoropyrimidine et cisplatine.

^a Odds ratio.

Les patients recrutés pour l'étude étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique localement avancé ou récidivant et/ou métastatique HER2 positif non préalablement traité, inopérable et ne relevant pas d'un traitement à visée curative. Le critère principal était la survie globale, définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et celle du décès, quelle qu'en soit la cause. Au moment de l'analyse, 349 patients randomisés étaient décédés : 182 (62,8 %) dans le bras chimiothérapie seule et 167 (56,8 %) dans le bras de traitement [*chimiothérapie plus trastuzumab*]. La majorité des décès était due à des événements liés au cancer sous-jacent.

Des analyses en sous-groupes post hoc ont indiqué que les effets positifs du traitement étaient limités aux tumeurs ciblées présentant les taux les plus élevés de protéine HER2 (IHC2+/FISH+ ou IHC3+). La survie globale médiane dans le groupe exprimant fortement HER2 a été respectivement de 11,8 mois contre 16 mois, avec un risque relatif de 0,65 (IC à 95 % [0,51 ; 0,83]) pour le bras FP par rapport au bras FP + H et la survie sans progression médiane a été respectivement de 5,5 mois contre 7,6 mois, avec un risque relatif de 0,64 (IC à 95 % [0,51 ; 0,79]) pour le bras FP *versus* bras FP + H. Pour la survie globale, le risque relatif était de 0,75 (IC à 95 % 0,51 ; 1,11) dans le groupe IHC 2+/FISH+ et de 0,58 (IC à 95 % : [0,41 ; 0,81]) dans le groupe IHC3+/FISH+.

Dans une analyse exploratoire en sous-groupes de l'étude ToGA (BO18225), il n'a pas été observé de bénéfice apparent de l'ajout de trastuzumab sur la survie globale des patients ayant un indice de performance ECOG de 2 à l'inclusion [risque relatif de 0,96 (IC à 95 % : 0,51 ; 1,79)], une maladie non mesurable [risque relatif de 1,78 (IC à 95 % : 0,87 ; 3,66)] et une maladie localement avancée [risque relatif de 1,20 (IC à 95 % : 0,29 ; 4,97)].

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le trastuzumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein et le cancer gastrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du trastuzumab a été évaluée lors d'une analyse selon un modèle pharmacocinétique de population utilisant des données poolées issues de 1 582 sujets recevant le trastuzumab en perfusion intraveineuse, incluant des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce, d'un cancer gastrique avancé HER2 positifs ou d'autres types de tumeurs et des volontaires sains, dans 18 études cliniques de phases I, II et III. Un modèle à deux compartiments avec une élimination parallèle linéaire et non linéaire à partir du compartiment central a décrit la courbe de concentration du trastuzumab en fonction du temps. En raison de l'élimination non linéaire, la clairance totale augmentait lorsque la concentration diminuait. Par conséquent, il n'a pas été possible de déduire une valeur constante de demi-vie du trastuzumab. Dans l'intervalle posologique, le $t_{1/2}$ diminue lorsque les concentrations diminuent (voir tableau 16). Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique et ceux atteints d'un cancer du sein précoce avaient des paramètres pharmacocinétiques similaires (par exemple, clairance [CL], volume du compartiment central [V_c]) et des expositions à l'état d'équilibre prédites par pharmacocinétique de population (C_{min} , C_{max} et ASC) similaires. La clairance linéaire était de 0,136 L/jour chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, de 0,112 L/jour chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et de 0,176 L/jour chez les patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Les valeurs des paramètres d'élimination non linéaire étaient de 8,81 mg/jour pour la vitesse d'élimination maximale (V_{max}) et de 8,92 $\mu\text{g/mL}$ pour la constante de Michaelis-Menten (K_m) chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé. Le volume du compartiment central était de 2,62 L chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer du sein précoce et de 3,63 L chez les patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Dans le modèle pharmacocinétique de population final, en plus du type de tumeur primitive, le poids corporel, le taux d'aspartate aminotransférase sérique et l'albuminémie ont été identifiés comme des covariables statistiquement significatives affectant l'exposition au trastuzumab. Cependant, l'importance de l'effet de ces covariables sur l'exposition au trastuzumab permet de penser que ces covariables ne sont pas susceptibles d'avoir un effet cliniquement significatif sur les concentrations de trastuzumab.

Les valeurs d'exposition prédites par pharmacocinétique de population (médiane et 5^e au 95^e percentiles) et les valeurs des paramètres pharmacocinétiques aux concentrations cliniquement significatives (C_{max} et C_{min}) chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé, traités selon les schémas posologiques autorisés d'administration hebdomadaire ou toutes les trois semaines, sont présentées ci-dessous dans le tableau 14 (cycle 1), le tableau 15 (état d'équilibre) et le tableau 16 (paramètres pharmacocinétiques).

Tableau 14. Valeurs d'exposition au cycle 1 prédites par pharmacocinétique de population (médiane et 5^e au 95^e percentiles) pour les schémas posologiques du trastuzumab intraveineux chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé

Schéma posologique	Type de tumeur primitive	N	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	ASC _{0-21 j} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les trois semaines	Cancer du sein métastatique	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1 376 (728–1 998)
	Cancer du sein précoce	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1 390 (1 039–1 895)
	Cancer gastrique avancé	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1 109 (588–1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg hebdomadaire	Cancer du sein métastatique	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1 073 (597–1 584)
	Cancer du sein précoce	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1 074 (783–1 502)

Tableau 15. Valeurs d'exposition à l'état d'équilibre prédites par pharmacocinétique de population (médiane et 5^e au 95^e percentiles) pour les schémas posologiques du trastuzumab intraveineux chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé

Schéma posologique	Type de tumeur primitive	N	C _{min,éq} * (µg/mL)	C _{max,éq} ** (µg/mL)	ASC _{éq, 0-21j} (µg.jour/mL)	Temps pour atteindre l'état d'équilibre*** (semaines)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les trois semaines	Cancer du sein métastatique	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1 736 (618–2 756)	12
	Cancer du sein précoce	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1 927 (1 332–2 771)	15
	Cancer gastrique avancé	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1 338 (557–2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg hebdomadaire	Cancer du sein métastatique	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1 710 (581–2 715)	12
	Cancer du sein précoce	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1 893 (1 309–2 734)	14

*C_{min,éq} – C_{min} à l'état d'équilibre.

**C_{max,éq} = C_{max} à l'état d'équilibre.

*** Temps pour atteindre 90 % de l'état d'équilibre.

Tableau 16. Valeurs des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre prédites par pharmacocinétique de population pour les schémas posologiques du trastuzumab intraveineux chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé

Schéma posologique	Type de tumeur primitive	N	Intervalle de CI totale de C _{max,éq} à C _{min,éq} (L/jour)	Intervalle de t _{1/2} de C _{max,éq} à C _{min,éq} (jours)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les trois semaines	Cancer du sein métastatique	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	Cancer du sein précoce	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	Cancer gastrique avancé	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg hebdomadaire	Cancer du sein métastatique	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	Cancer du sein précoce	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Élimination du trastuzumab de la circulation (washout)

La période d'élimination du trastuzumab de la circulation (washout) a été évaluée après une administration intraveineuse hebdomadaire ou toutes les trois semaines en utilisant le modèle pharmacocinétique de population. Les résultats de ces simulations indiquent que des concentrations < 1 µg/mL (environ 3 % de la C_{min,éq} prédite par pharmacocinétique de population ou environ 97 % de washout) seront atteintes chez au moins 95 % des patients dans les 7 mois.

Taux de HER2-ECD circulant

Les analyses exploratoires des covariables avec des informations chez seulement un sous-groupe de patients ont semblé indiquer que la clairance linéaire était plus rapide (K_m plus faible) chez les patients ayant des concentrations plus élevées de domaine extracellulaire du récepteur HER2 (HER2-ECD) ($p < 0,001$). Il y avait une corrélation entre les taux d'antigène circulant et les taux d'aspartate aminotransférase (ASAT/SGOT). Une partie de l'impact de l'antigène circulant sur la clairance peut être expliquée par les taux d'ASAT/SGOT.

Les taux initiaux de HER2-ECD circulant observés chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique étaient comparables à ceux de patients atteints d'un cancer du sein métastatique et d'un cancer du sein précoce et aucun impact apparent sur la clairance du trastuzumab n'a été observé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'a pas été constaté de signes de toxicité dose-dépendante aiguë ou chronique lors d'études d'une durée allant jusqu'à 6 mois, ni de toxicité sur la reproduction dans les études portant sur la tératogénèse, la fertilité femelle ou la toxicité en fin de gestation et le passage transplacentaire. Le trastuzumab n'est pas génotoxique. Une étude sur le tréhalose, un excipient important entrant dans la composition du produit, n'a révélé aucune toxicité.

Il n'a pas été effectué d'études à long terme chez l'animal pour déterminer le potentiel cancérigène du trastuzumab ou évaluer ses effets sur la fertilité mâle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-histidine
 α,α -tréhalose dihydraté
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ne pas diluer avec des solutions de glucose car elles entraînent l'agrégation de la protéine.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouverts : 4 ans.

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables stérile, la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Toute solution reconstituée non utilisée doit être éliminée.

La stabilité physico-chimique des solutions pour perfusion d'Ontruzant dans des poches en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène ou en polypropylène contenant du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), a été démontrée pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et la solution d'Ontruzant pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. Le produit ne doit pas être conservé après reconstitution et dilution, sauf si ces opérations ont été effectuées dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation du produit reconstitué/dilué et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, voir les rubriques 6.3 et 6.6.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ontruzant 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de 15 mL en verre transparent de type I, muni d'un bouchon élastomère butyl recouvert d'un film de fluororésine, contenant 150 mg de trastuzumab.

Chaque boîte contient un flacon.

Ontruzant 420 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de 40 mL en verre transparent de type I, muni d'un bouchon élastomère butyl recouvert d'un film de fluororésine, contenant 420 mg de trastuzumab.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ontruzant doit être manipulé avec précaution au cours de la reconstitution. La formation excessive de mousse pendant la reconstitution ou le fait d'agiter la solution reconstituée peut entraîner des difficultés pour prélever la quantité d'Ontruzant du flacon.

La solution reconstituée ne doit pas être congelée.

Ontruzant 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Opérer dans des conditions d'asepsie appropriées. Chaque flacon de 150 mg de Ontruzant doit être reconstitué avec 7,2 mL d'eau pour préparations injectables stérile (non fournie). Toute reconstitution à l'aide d'autres solvants doit être évitée.

Une solution à usage unique de 7,4 mL est ainsi obtenue, contenant environ 21 mg/mL de trastuzumab à un pH d'environ 6,0. Un volume supplémentaire de 4 % permet de prélever de chaque flacon la dose de 150 mg recommandée.

Ontruzant 420 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Opérer dans des conditions d'asepsie appropriées. Chaque flacon de 420 mg de Ontruzant doit être reconstitué avec 20 mL d'eau pour préparations injectables stérile (non fournie). Toute reconstitution à l'aide d'autres solvants doit être évitée.

Une solution à usage unique de 21 mL est ainsi obtenue, contenant environ 21 mg/mL de trastuzumab à un pH d'environ 6,0. Un volume supplémentaire de 5 % permet de prélever de chaque flacon la dose de 420 mg recommandée.

Flacon de Ontruzant		Volume d'eau pour préparations injectables stérile		Concentration finale
Flacon de 150 mg	+	7,2 mL	=	21 mg/mL

Flacon de 420 mg	+	20 mL	=	21 mg/mL
------------------	---	-------	---	----------

Instructions pour la reconstitution

- 1) À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement le volume approprié (comme noté ci-dessus) d'eau pour préparations injectables dans le flacon de poudre lyophilisée d'Ontruzant, en dirigeant le jet directement sur le lyophilisat.
- 2) Faire tourner le flacon doucement pour faciliter la reconstitution. NE PAS AGITER !

La formation d'une petite quantité de mousse lors de la reconstitution peut survenir. Laisser le flacon reposer pendant environ 5 minutes. La solution d'Ontruzant reconstituée est transparente, incolore à jaune pâle, et ne doit pratiquement pas contenir de particules visibles.

Calcul du volume de solution nécessaire :

- pour une dose de charge de 4 mg de trastuzumab par kg de poids corporel, ou une dose hebdomadaire suivante de 2 mg par kg de poids corporel :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg pour une dose de charge ou 2 mg/kg pour une dose d'entretien)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)}}$$

- pour une dose de charge de 8 mg de trastuzumab par kg de poids corporel, ou une dose d'entretien suivante de 6 mg par kg de poids corporel toute les trois semaines :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg pour une dose de charge ou 6 mg/kg pour une dose d'entretien)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)}}$$

Le volume approprié de solution doit être prélevé du flacon et introduit dans une poche à perfusion contenant 250 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Ne pas utiliser de solution contenant du glucose (voir rubrique 6.2). La poche doit être retournée doucement pour éviter la formation de mousse lors du mélange de la solution. Une fois préparée, la perfusion doit être administrée immédiatement. Si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées, la solution peut être conservée pendant 24 heures (à une température ne dépassant pas 30 °C).

Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration pour mettre en évidence la présence éventuelle de particules ou une coloration anormale.

Il n'a été noté aucune incompatibilité entre Ontruzant et les poches à perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène ou en polypropylène.

Ontruzant est à usage unique car ce médicament ne contient pas de conservateurs. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 novembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.