

ANNEXE I

RESUMÉ 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

Trazimera 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Trazimera 420 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trazimera 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 une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) et purifié par chromatographie, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Trazimera 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 une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) et purifié par chromatographie, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

La solution reconstituée de Trazimera 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 pour solution à diluer).

Poudre lyophilisée ou poudre agglomérée blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Cancer du sein métastatique

Trazimera est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :

- en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités 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 pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Cancer du sein précoce

Trazimera est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'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 avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec le trastuzumab, chez les patients ayant une maladie localement avancée (notamment inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Trazimera 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

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

Trazimera doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2+ définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH ou SISH, ou par IHC3+. 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 être obligatoirement effectué avant le début du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le traitement par Trazimera ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique (voir rubrique 4.4) et ne doit être administré que par un professionnel de santé.

La formulation intraveineuse de Trazimera n'est pas destinée à l'administration sous-cutanée et doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse.

Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Trazimera (trastuzumab) et non un autre médicament contenant du trastuzumab (par exemple trastuzumab emtansine ou trastuzumab deruxtecan).

Posologie

Cancer du sein métastatique

Administration toutes les trois semaines

La dose de charge initiale 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 initiale recommandée est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée 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 a été administré le lendemain de la première dose 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 précédente de trastuzumab a été bien tolérée.

Administration en association à 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 initiale recommandée de Trazimera est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Trazimera 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.

Pour une administration hebdomadaire en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge initiale recommandée est de 4 mg/kg de poids corporel suivie de 2 mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines.

Voir rubrique 5.1 pour les posologies de la chimiothérapie associée.

Cancer gastrique métastatique

Administration toutes les trois semaines

La dose de charge initiale 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 Trazimera jusqu'à progression de la maladie. Les patients atteints d'un cancer du sein précoce doivent être traités par Trazimera pendant une durée de 1 an ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin de la durée de 1 an de traitement. L'extension de la durée du traitement dans le cancer du sein précoce au-delà d'un an n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

Réduction des doses

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 référer au RCP du paclitaxel, du docétaxel ou de l'inhibiteur de l'aromatase pour des informations sur la réduction ou le report de la dose.

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 Trazimera 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 de Trazimera 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 de Trazimera dans un délai de plus d'une semaine, une nouvelle dose de charge de Trazimera 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 de Trazimera (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 d'administration hebdomadaire ou toutes les trois semaines.

Populations particulières

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Trazimera doit être administré par voie intraveineuse. La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Le produit ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux. La perfusion intraveineuse de Trazimera doit être administrée par un professionnel de la santé préparé à prendre en charge des réactions anaphylactiques et un kit d'urgence doit être disponible. 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 pour des symptômes tels que fièvre, frissons ou autres symptômes liés à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'interruption ou la diminution de la vitesse de la perfusion peuvent aider à contrôler ces symptômes. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes.

Si la dose de charge initiale 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 de Trazimera avant administration, voir 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 en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénéodépendante.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

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

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

Dysfonctionnement cardiaque

Considérations générales

Les patients traités par Trazimera présentent un risque accru de développer une ICC (Classe II – IV de la New York Heart Association [NYHA]) ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique. Ces événements ont été observés chez les patients recevant le trastuzumab seul ou en association avec le paclitaxel ou le docétaxel, en particulier après l'administration d'une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Ils peuvent être modérés à sévères et voire même 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.

Tous les patients susceptibles d'être traités par Trazimera, en particulier ceux déjà exposés aux anthracyclines et au cyclophosphamide (AC), doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant une anamnèse et un examen clinique, un électrocardiogramme (ECG), un échocardiogramme et/ou une scintigraphie cardiaque (MUGA) ou une imagerie par résonance magnétique. La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant 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 Trazimera. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant de décider d'un traitement par Trazimera.

Le trastuzumab peut persister dans la circulation 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.

Une évaluation cardiologique formelle doit être envisagée chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires après l'évaluation cardiaque initiale. Chez tous les patients, la fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (par exemple toutes les 12 semaines). La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant 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 montrent une diminution persistante de leur fonction ventriculaire gauche, mais restent asymptomatiques, le médecin devra envisager

l'interruption du traitement, si aucun bénéfice clinique du traitement par trastuzumab n'a été observé.

Sur le plan de la tolérance, l'intérêt de la poursuite ou de la réintroduction du traitement par trastuzumab chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque n'a pas été étudié de manière prospective. Si le pourcentage de 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 qu'une ICC symptomatique s'est développée, l'arrêt du traitement par 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 Trazimera, 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 montré une amélioration avec un traitement standard de l'ICC comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA) et un bêtabloquant. La majorité des patients présentant des symptômes cardiaques et chez lesquels le traitement par trastuzumab s'avérait cliniquement bénéfique ont poursuivi leur traitement sans événements cardiaques cliniques supplémentaires.

Cancer du sein métastatique

Trazimera ne doit pas être administré en association aux anthracyclines chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique.

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

Cancer du sein précoce

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, des évaluations cardiaques identiques à l'évaluation cardiaque initiale 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 Trazimera. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie contenant une anthracycline, une surveillance supplémentaire est recommandée et doit être réalisée annuellement jusqu'à 5 ans après la dernière administration de Trazimera, ou plus longtemps si une diminution durable de la FEVG est observée.

Les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine nécessitant un traitement médicamenteux, un antécédent d'ICC ou une ICC existante (Classe II – IV de la NYHA), une FEVG < 55 %, une autre cardiomyopathie, une arythmie cardiaque nécessitant un traitement médicamenteux, une valvulopathie cardiaque cliniquement significative, une hypertension artérielle mal contrôlée (une hypertension contrôlée par un traitement médicamenteux standard était éligible) et un épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique ont été exclus des études cliniques pivots avec le trastuzumab dans le cancer du sein précoce en situation adjuvante et néoadjuvante. Par conséquent, le traitement ne peut pas être recommandé chez ces patients.

Traitement adjuvant

Trazimera ne doit pas être administré en association aux anthracyclines en situation adjuvante.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, une augmentation de l'incidence des événements cardiaques symptomatiques et asymptomatiques a été observée lorsque le trastuzumab était administré après une chimiothérapie contenant une anthracycline comparé à l'administration avec un traitement sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. Cette augmentation était plus marquée lorsque le trastuzumab était administré en association avec des taxanes plutôt qu'administré séquentiellement à des taxanes. Quel que soit le traitement utilisé, la plupart des événements

cardiaques symptomatiques sont survenus dans les 18 premiers mois. Dans l'une des trois études cliniques pivots menées pour laquelle un suivi médian de 5,5 ans était disponible (BCIRG006), une augmentation continue du taux cumulé des événements cardiaques symptomatiques ou des effets sur la FEVG a été observée (jusqu'à 2,37 %) chez les patients ayant reçu le trastuzumab en association avec un taxane après un traitement par une anthracycline, comparé à environ 1 % dans les deux bras comparateurs (anthracycline et cyclophosphamide suivis par 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 %) à l'état initial, avant ou après l'instauration du traitement avec le paclitaxel, une diminution de la FEVG de 10 à 15 points 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'anthracycline administrée avant le début du traitement par 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, Trazimera doit être administré en association aux anthracyclines uniquement chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et uniquement en association à un traitement par anthracycline à faible dose c.-à-d. avec des doses cumulées maximales de doxorubicine de 180 mg/m² ou d'épirubicine de 360 mg/m².

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

L'expérience de l'administration du trastuzumab en association à des traitements avec anthracycline à faible dose est actuellement limitée à deux études cliniques (MO16432 et BO22227).

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

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

Dans l'étude clinique pivotale BO22227, le trastuzumab a été administré en association à une chimiothérapie néoadjuvante qui comprenait quatre cycles d'épirubicine (dose cumulée de 300 mg/m²). Après un suivi médian dépassant 70 mois, l'incidence d'insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque congestive était de 0,3 % dans le bras trastuzumab intraveineux.

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

Réactions liées à la perfusion et d'hypersensibilité

Des réactions graves liées à la perfusion de trastuzumab incluant une dyspnée, une hypotension, une respiration sifflante, une hypertension, un bronchospasme, une tachycardie supraventriculaire, une désaturation en oxygène, une anaphylaxie, une détresse respiratoire, une urticaire et un angio-œdème ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Une prémédication peut être utilisée afin de réduire le risque d'apparition de ces événements. La majorité de ces événements est survenue durant ou dans les 2 h 30 après le début de la première perfusion. Si une réaction liée à la perfusion survient, la perfusion doit être interrompue ou la vitesse de perfusion diminuée et le patient doit être surveillé jusqu'à régression complète des symptômes (voir rubrique 4.2). Ces symptômes peuvent être traités avec un analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou le paracétamol ou un antihistaminique comme la diphenhydramine. Chez la majorité des patients, la résolution des symptômes a été observée et les perfusions suivantes ont pu leur être administrées. Des réactions graves ont pu être traitées

favorablement à l'aide de traitements symptomatiques, tels que l'oxygénothérapie, les bêta-mimétiques et les corticostéroïdes. Dans de rares cas, ces réactions sont allées en s'aggravant jusqu'à une issue fatale. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec un stade avancé de la maladie et des facteurs de co-morbidité peuvent présenter un risque accru de réaction fatale liée à la perfusion. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par trastuzumab (voir rubrique 4.3).

Une amélioration initiale suivie d'une détérioration clinique et des réactions retardées avec détérioration clinique rapide ont également été rapportées. Des issues fatales sont survenues dans les heures et jusqu'à une semaine après la perfusion. A 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 alertés concernant la possibilité d'une telle survenue tardive 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 de trastuzumab après sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Ces événements ont occasionnellement été fatals. De plus, des cas de pneumopathie interstitielle incluant infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumopathie, épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème aigu du poumon et insuffisance respiratoire ont été rapportés. Les facteurs de risques des pneumopathies interstitielles comprennent un traitement précédent ou concomitant avec d'autres anticancéreux connus pour y être associés tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Ces événements peuvent être observés lors de la réaction liée à la perfusion, mais peuvent aussi survenir de façon retardée. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec des complications liées au stade avancé de la maladie et des facteurs de comorbidité peuvent présenter un risque accru d'événements pulmonaires. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par trastuzumab (voir rubrique 4.3). La prudence est nécessaire en cas de pneumopathies, en particulier pour les patients qui ont eu un traitement concomitant avec des taxanes.

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

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le trastuzumab et les médicaments associés au cours des études cliniques.

Effet du trastuzumab sur la pharmacocinétique d'autres agents anticancéreux

Les données pharmacocinétiques des études BO15935 et M77004 chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif suggéraient que l'exposition au paclitaxel et à la doxorubicine (ainsi qu'à leurs principaux métabolites, le 6- α hydroxylpaclitaxel ou POH et le doxorubicinol ou DOL) n'était pas modifiée en présence de trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg ou 4 mg/kg en intraveineuse suivie par une dose de 6 mg/kg toutes les trois semaines ou 2 mg/kg toutes les semaines en intraveineuse, respectivement). Cependant, le trastuzumab peut augmenter l'exposition globale à un métabolite de la doxorubicine (7-désoxy-13 dihydro-doxorubicinone ou D7D). L'activité biologique du D7D et l'impact clinique d'une élévation de ce dernier n'étaient pas connus.

Les données de l'étude JP16003, une étude à un seul bras du trastuzumab (dose de charge de 4 mg/kg en intraveineuse et dose de 2 mg/kg en intraveineuse toutes les semaines) et du docétaxel (dose de 60 mg/m² en intraveineuse) chez des femmes japonaises atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif suggéraient que l'administration concomitante de du 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 patients et des patientes japonais atteints d'un cancer gastrique avancé afin d'étudier la pharmacocinétique de la capécitabine et du cisplatine en association ou non au trastuzumab. Les résultats de cette sous-étude suggéraient 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 par celle 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 suggéraient également que la pharmacocinétique du cisplatine n'avait pas été affectée par l'utilisation concomitante de la capécitabine ou par celle de la 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 suggéraient que le trastuzumab n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du carboplatine.

Effet d'agents anticancéreux sur la pharmacocinétique du trastuzumab

En comparant les concentrations sériques simulées du trastuzumab après une administration en monothérapie du trastuzumab (dose de charge de 4 mg/kg puis 2 mg/kg toutes les semaines en intraveineuse) avec les 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 du 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 du trastuzumab et du paclitaxel avec 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 du 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 en association au paclitaxel et à la doxorubicine, aux données de pharmacocinétique du trastuzumab issues d'études dans lesquelles le trastuzumab était administré en monothérapie (H0649g) ou en association à une anthracycline plus cyclophosphamide ou paclitaxel (étude H0648g), suggéraient 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 suggéraient que le carboplatine n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

L'administration concomitante de l'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 Trazimera 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 du trastuzumab préconisée chez l'homme. Ces études n'ont révélé aucun signe 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'administration de trastuzumab doit être évitée pendant la grossesse, hormis dans les cas où le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus.

Depuis la commercialisation, des cas d'altération de la fonction et/ou de la croissance rénale fœtale avec oligohydramnios ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant du trastuzumab. Certains de ces cas ont été associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus. En cas de grossesse durant le traitement, les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du fœtus. Si une femme enceinte est traitée avec le trastuzumab ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par trastuzumab ou dans les 7 mois suivant la dernière administration du trastuzumab, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est recommandée.

Allaitement

Une étude menée chez des femelles Cynomolgus à des doses 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire utilisée chez l'homme de 2 mg/kg de trastuzumab en formulation intraveineuse, des jours 120 à 150 de la grossesse, a démontré que le trastuzumab est sécrété dans le lait post-partum. L'exposition au trastuzumab in utero et la présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'a été associée à aucun événement indésirable sur leur croissance ou leur développement entre la naissance et l'âge de 1 mois. Chez la femme, le passage du trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu. Étant donné que, dans l'espèce humaine, les IgG1 passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson est inconnu, la femme ne doit pas allaiter pendant le traitement par Trazimera et les 7 mois qui suivent la dernière administration.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

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

Trazimera a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Des vertiges et une somnolence peuvent survenir durant le traitement par Trazimera (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 tolérance

Les réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation du trastuzumab (formulations intraveineuse et sous-cutanée) sont : un dysfonctionnement cardiaque, des réactions liées à la perfusion, une hématotoxicité (en particulier une neutropénie), des infections et des réactions indésirables pulmonaires.

Liste tabulée des réactions indésirables

Dans cette rubrique, les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : 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 fréquence de groupe, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Sont présentées dans le tableau 1 les réactions indésirables qui ont été rapportées avec l'utilisation du trastuzumab intraveineux en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie dans les études cliniques pivots et en post-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 en post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection	Très fréquent
	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Neutropénie avec sepsis	Fréquent
	Cystite	Fréquent
	Grippe	Fréquent
	Sinusite	Fréquent
	Infection cutanée	Fréquent
	Rhinite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires hautes	Fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant 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
	Globules blancs diminués/leucopénie	Très fréquent
	Thrombocytopénie	Très fréquent
	Hypoprothrombinémie	Indéterminée
	Thrombocytopénie immune	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Fréquent
	+Réaction anaphylactique	Rare
	+Choc anaphylactique	Rare
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
Affections du système nerveux	¹ Tremblements	Très fréquent
	Étourdissements	Très fréquent
	Céphalée	Très fréquent
	Paresthésie	Très fréquent
	Dysgueusie	Très fréquent
	Neuropathie périphérique	Fréquent
	Hypertonie	Fréquent
	Somnolence	Fréquent
Affections oculaires	Conjonctivite	Très fréquent
	Augmentation du larmoiement	Très fréquent
	Sécheresse oculaire	Fréquent
	Œdème papillaire	Indéterminée
	Hémorragie rétinienne	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Peu fréquent
Affections cardiaques	¹ Pression artérielle diminuée	Très fréquent
	¹ Pression artérielle augmentée	Très fréquent

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
	¹ Rythme cardiaque irrégulier	Très fréquent
	¹ Flutter cardiaque	Très fréquent
	Diminution de la fraction d'éjection*	Très fréquent
	+Insuffisance cardiaque (congestive)	Fréquent
	⁺¹ Tachy-arythmie supraventriculaire	Fréquent
	Cardiomyopathie	Fréquent
	¹ Palpitations	Fréquent
	Épanchement péricardique	Peu fréquent
	Choc cardiogénique	Indéterminée
	Bruit de galop	Indéterminée
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur	Très fréquent
	⁺¹ Hypotension	Fréquent
	Vasodilatation	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	⁺¹ Dyspnée	Très fréquent
	Toux	Très fréquent
	Épistaxis	Très fréquent
	Rhinorrhée	Très fréquent
	⁺¹ Pneumonie	Fréquent
	Asthme	Fréquent
	Troubles pulmonaires	Fréquent
	⁺¹ Épanchement pleural	Fréquent
	⁺¹ Respiration sifflante	Peu fréquent
	Pneumopathie	Peu fréquent
	⁺¹ Fibrose pulmonaire	Indéterminée
	⁺¹ Détresse respiratoire	Indéterminée
	⁺¹ Insuffisance respiratoire	Indéterminée
	⁺¹ Infiltration pulmonaire	Indéterminée
	⁺¹ Œdème aigu du poumon	Indéterminée
	⁺¹ Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Indéterminée
	⁺¹ Bronchospasme	Indéterminée
	⁺¹ Hypoxie	Indéterminée
	⁺¹ 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
Bouche sèche	Fréquent	
Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatocellulaire	Fréquent
	Hépatite	Fréquent
	Sensibilité hépatique	Fréquent
	Ictère	Rare

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème	Très fréquent
	Rash	Très fréquent
	¹ Œdème facial	Très fréquent
	Alopécie	Très fréquent
	Trouble unguéal	Très fréquent
	Érythrodysesthésie palmo-plantaire	Très fréquent
	Acné	Fréquent
	Sécheresse cutanée	Fréquent
	Ecchymose	Fréquent
	Hyperhidrose	Fréquent
	Rash maculopapuleux	Fréquent
	Prurit	Fréquent
	Onychoclasie	Fréquent
	Dermatite	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Angioœdème	Indéterminée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent
	¹ Contraction musculaire	Très fréquent
	Myalgie	Très fréquent
	Arthrite	Fréquent
	Dorsalgie	Fréquent
	Douleur osseuse	Fréquent
	Spasmes musculaires	Fréquent
	Cervicalgie	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Trouble rénal	Fréquent
	Glomérulonéphrite 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
	Inflammation des muqueuses	Très fréquent
	Œdème périphérique	Très fréquent
	Malaise	Fréquent
Œdème	Fréquent	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Fréquent

⁺ Indique les réactions indésirables qui ont été rapportées en association à une issue fatale.

¹ Indique les réactions indésirables qui ont été largement rapportées en association à des réactions liées à la perfusion. Des pourcentages spécifiques ne sont pas disponibles.

* Observé avec un traitement en association avec des taxanes après un traitement par des anthracyclines.

Description de réactions indésirables spécifiques

Dysfonctionnement cardiaque

L'insuffisance cardiaque congestive (Classe II – IV de la NYHA) est une réaction indésirable fréquente associée à l'utilisation du trastuzumab. Cette réaction a été associée à une issue fatale (voir rubrique 4.4). Les signes et les symptômes d'un dysfonctionnement cardiaque tels qu'une dyspnée, une orthopnée, une augmentation de la toux, un œdème pulmonaire, un galop S3 ou une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire ont été observés chez des patients traités par trastuzumab (voir rubrique 4.4).

Dans trois études cliniques pivots avec le trastuzumab en traitement adjuvant administré en association avec une chimiothérapie, l'incidence des dysfonctionnements cardiaques de grade 3/4 (spécifiquement une insuffisance cardiaque congestive symptomatique) a été similaire chez les patients ayant reçu la chimiothérapie seule (c.-à-d. n'ayant pas reçu le trastuzumab) et chez les patients ayant reçu le trastuzumab séquentiellement après un taxane (0,3 – 0,4 %). L'incidence a été la plus élevée chez les patients ayant reçu le trastuzumab en association avec un taxane (2,0 %). En situation néoadjuvante, l'expérience de l'administration du trastuzumab en association avec un traitement par 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 Classe III – IV de la NYHA a été observée chez 0,6 % des patients dans le bras à 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 & IV de la NYHA) dans le bras à un an de traitement par trastuzumab était de 0,8 % et le taux de dysfonctionnement ventriculaire gauche modéré symptomatique et asymptomatique était de 4,6 %.

La réversibilité d'une ICC sévère (définie comme une séquence d'au moins deux valeurs consécutives de FEVG \geq 50 % après l'événement) a été montrée chez 71,4 % des patients traités par trastuzumab. La réversibilité d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche modéré 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 trastuzumab.

Dans les études cliniques pivots dans le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab intraveineux, l'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque a varié entre 9 % et 12 % lorsque le trastuzumab était associé au paclitaxel, comparé à 1 – 4 % avec le paclitaxel seul. En monothérapie, le taux était de 6 – 9 %. Le taux le plus élevé de dysfonctionnement cardiaque a été observé chez les patients recevant du trastuzumab en association avec une anthracycline ou du cyclophosphamide (27 %) et a été significativement plus élevé qu'avec une anthracycline ou du cyclophosphamide seul (7 – 10 %). Dans une étude clinique ultérieure avec une surveillance prospective de la fonction cardiaque, l'incidence d'ICC symptomatique a été de 2,2 % chez les patients recevant du trastuzumab et du docétaxel, comparé à 0 % chez les patients recevant du 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 d'hypersensibilité

Il est estimé qu'environ 40 % des patients qui sont traités par 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 gradation NCI-CTC) et tendent à survenir en début de traitement, c'est-à-dire durant la première, deuxième et troisième perfusion et de façon moins fréquente lors des perfusions ultérieures. Les réactions comprennent des frissons, de la fièvre, une dyspnée, une hypotension, une respiration sifflante, un bronchospasme, une tachycardie, une désaturation en oxygène, une détresse respiratoire, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements et des 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 à une chimiothérapie ou en monothérapie.

Des réactions anaphylactiques sévères nécessitant une prise en charge immédiate surviennent généralement durant, soit la première perfusion, soit 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 thrombocytopénie 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 réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation du trastuzumab et ont été associées à une issue fatale. Ceci 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 minimisation des risques 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 avec 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 recevant 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 tolérance déterminée par l'occurrence de réactions liées à l'administration du 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 essais cliniques menés chez l'homme. Dans les essais cliniques, aucune dose unique de trastuzumab seul n'a dépassé 10 mg/kg : une dose d'entretien de 10 mg/kg toutes les 3 semaines après une dose de charge de 8 mg/kg a été étudiée dans un essai 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 : Agent antinéoplasique, anticorps monoclonal, code ATC : L01XC03

Trazimera 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 ont utilisé l'immunohistochimie (IHC) et une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou une hybridation *in situ* chromogénique (CISH) et ont montré qu'il existe une large variation de la positivité de HER2 allant de 6,8 à 34,0 % pour l'IHC et de 7,1 à 42,6 % pour la 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 les patients 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 grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, une région juxta-membranaire du domaine extracellulaire de 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 anticorps-dépendante (ADCC). *In vitro*, il a été établi que l'ADCC du trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant HER2, comparé 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 surexpriment HER2 ou amplifient le gène HER2, déterminé par une analyse précise et validée. La surexpression de HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés (voir rubrique 4.4). L'amplification du gène HER2 doit être détectée par FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) ou par CISH (Chromogenic In Situ Hybridisation) sur des fragments tumoraux fixés. Les patients pourront bénéficier du traitement par Trazimera s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par immunohistochimie ou par un résultat positif par FISH ou par CISH.

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

La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie est présentée dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie dans le cancer du sein

Score	Coloration	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Aucune coloration n'est observée ou la coloration de la membrane est observée dans moins de 10 % des cellules tumorales	Négative
1+	Une coloration faible ou à peine perceptible de la membrane est observée dans plus de 10 % des cellules tumorales. Les cellules ne sont colorées que sur une partie de leur membrane.	Négative
2+	Une coloration faible à modérée de toute la membrane est observée dans plus de 10 % des cellules tumorales	Équivoque
3+	Une coloration forte de toute la membrane est observée dans plus de 10 % des cellules tumorales	Positive

En général, FISH est considéré positif si le rapport du nombre de copies du gène HER2 par cellule tumorale sur le nombre de copies du chromosome 17 est supérieur ou égal à 2, ou s'il y a plus de 4 copies du gène HER2 par cellule tumorale si le contrôle du chromosome 17 n'est pas utilisé.

En général, CISH est considéré 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, merci de vous référer à la notice des tests FISH et CISH homologués. Les recommandations nationales sur le test HER2 peuvent également s'appliquer.

Pour toutes les autres méthodes qui peuvent être utilisées pour évaluer l'expression de la protéine HER2 ou du gène HER2, les analyses devront être réalisées uniquement par des laboratoires rompus aux techniques de pointe et qui utilisent des méthodes validées. De telles méthodes doivent être suffisamment précises et exactes pour démontrer la surexpression de HER2 et être capables de distinguer une surexpression HER2 modérée (équivalent à 2+) d'une surexpression de HER2 élevée (équivalent 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 les cas où le statut d'amplification du gène HER2 est également nécessaire, une technologie d'hybridation *in situ* SISH (Silver In Situ Hybridisation) ou FISH doit être utilisée. Une 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 de test et l'obtention de résultats précis et reproductibles, les déterminations concernant HER2 doivent être réalisées par un laboratoire disposant d'un personnel expérimenté. Pour les instructions complètes sur la réalisation et l'interprétation des tests, merci de vous référer à la notice des tests HER2 utilisés.

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

Dans une étude comparative de méthodes (étude D008548), un haut degré de concordance (> 95 %) a été observé 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 (IHC) sur des fragments tumoraux fixés. L'amplification du gène HER2 doit être détectée par hybridation *in situ*, en utilisant soit SISH, soit FISH sur des fragments tumoraux fixés.

La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie est présentée dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie dans le cancer gastrique

Score	Coloration de l'échantillon chirurgical	Coloration de la biopsie	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Aucune coloration ou une coloration membranaire dans < 10 % des cellules tumorales	Aucune coloration ou une coloration membranaire dans les cellules tumorales	Négative
1+	Coloration membranaire faible/à peine perceptible dans ≥ 10 % des cellules tumorales ; les cellules ne sont colorées que dans une partie de leur membrane	Amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire faible/à peine perceptible indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Négative
2+	Coloration membranaire complète, basolatérale ou latérale faible à modérée dans ≥ 10 % des cellules tumorales	Amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire faible à modérée, basolatérale ou latérale complète, indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Équivoque
3+	Forte coloration membranaire complète, basolatérale ou latérale dans ≥ 10 % des cellules tumorales	Amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire forte, basolatérale ou latérale complète, indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Positive

En règle générale, la SISH ou la FISH est considérée comme positive si le rapport entre le nombre de copies du gène HER2 par cellule tumorale et le nombre de copies du chromosome 17 est supérieur ou égal à 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 les 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 par perfusion pendant 3 heures), avec ou sans trastuzumab. Dans l'étude pivot avec le docétaxel (100 mg/m² en perfusion pendant 1 heure), avec ou sans trastuzumab, 60 % des patients avaient précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines. Les patients ont été traités par trastuzumab jusqu'à progression de la maladie.

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

La méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 pour déterminer l'éligibilité des patients dans les essais cliniques pivots du trastuzumab en monothérapie et du trastuzumab plus paclitaxel était la coloration immunohistochimique pour HER2 sur du matériel fixé provenant de biopsies tissulaires utilisant des anticorps monoclonaux murins CB11 et 4D5. Le formol ou le Bouin ont été utilisés comme fixateur des tissus. Pour les essais cliniques, cette technique a été conduite dans un laboratoire central utilisant une échelle de 0 à 3+. Les patients cotés 2+ ou 3+ ont été inclus, tandis que les 0 ou 1+ ont été exclus. Plus de 70 % des patients inclus présentaient une surexpression cotée 3+. Les données suggèrent que les bénéfiques ont été supérieurs parmi les patients présentant les niveaux les plus élevés de surexpression de HER2 (3+).

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

Administration hebdomadaire dans le cancer du sein métastatique

Les données d'efficacité recueillies à partir des études cliniques en monothérapie et en association sont résumées dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Données d'efficacité des études cliniques en monothérapie et en association

Paramètre	Monothérapie	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 95 %)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 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 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 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 à l'anastrozole en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique, chez des patientes ménopausées surexprimant HER2 et ayant des récepteurs hormonaux positifs (c'est-à-dire récepteurs à l'œstrogène et/ou récepteurs à la progestérone). La survie sans progression a été doublée dans le bras trastuzumab plus anastrozole comparé à l'anastrozole seul (4,8 mois vs 2,4 mois). Pour les autres paramètres, l'association trastuzumab plus anastrozole a amélioré : la réponse globale (16,5 % vs 6,7 %), le bénéfice clinique (42,7 % vs 27,9 %), le temps jusqu'à progression (4,8 mois vs 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 médiane de survie globale a été prolongée jusqu'à 4,6 mois pour les patients du bras trastuzumab plus anastrozole. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Toutefois, plus de la moitié des patientes du groupe anastrozole seul ont reçu un traitement à base de trastuzumab après progression de la maladie.

Administration toutes les trois semaines dans le cancer du sein métastatique

Les données d'efficacité recueillies à partir des études cliniques en monothérapie et en association non comparatives sont résumées dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Données d'efficacité des études cliniques en monothérapie non comparative et en association

Paramètre	Monothérapie		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 95 %)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 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 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 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, comparé au paclitaxel seul (21,8 % versus 45,7 % ; p = 0,004). Chez les patients recevant trastuzumab et paclitaxel, la progression au niveau du système nerveux central a été plus importante que chez les patients sous 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 et radiothérapie (si indiquée). De plus, une comparaison du traitement par trastuzumab pendant 1 an versus 2 ans a été réalisée. Les patients traités par trastuzumab ont reçu une dose de charge initiale de 8 mg/kg, suivie de 6 mg/kg toutes les trois semaines pendant 1 an ou 2 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 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 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 avec 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 (taille de la tumeur > 1 cm et RE négatif ou taille de la tumeur > 2 cm, quel que soit le statut hormonal).

Dans l'étude BCIRG 006, les cancers du sein précoces HER2 positifs étaient définis comme, soit avec atteinte ganglionnaire, soit sans atteinte ganglionnaire avec un risque élevé d'atteinte ganglionnaire négative (pN0) et au moins un des facteurs suivants : taille de la tumeur > 2 cm, récepteurs aux œstrogènes et récepteurs à la progestérone négatifs, grade histologique et/ou nucléaire 2 – 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 (Disease-free survival - 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 versus Observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus Observation	0,54		0,76	
Survie sans récurrence (Recurrence-free survival - 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 versus Observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus Observation	0,51		0,73	
Survie sans maladie à distance (Distant disease-free survival - DDFS)				
- Nombre de patients avec événement	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)

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***
- Nombre de patients sans événement	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
Valeur de p versus Observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus Observation	0,50		0,76	
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 versus Observation	0,24		0,0005	
Hazard Ratio versus Observation	0,75		0,76	

*Le co-critère d'évaluation principal de 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 dans le bras trastuzumab)

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

Les résultats d'efficacité issus de l'analyse d'efficacité intermédiaire ont franchi le seuil statistique prédéfini dans le protocole pour la comparaison de 1 an de traitement par trastuzumab versus observation. Après un suivi médian de 12 mois, le hazard ratio (HR) pour la 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 par trastuzumab de 1 an est associé à une réduction du risque de 24 % comparé à l'observation uniquement (HR = 0,76, IC à 95 % [0,67 – 0,86]). Ceci se traduit par une différence en bénéfice absolu, en termes de survie sans maladie à 8 ans, de 6,4 points en faveur du traitement de 1 an par trastuzumab.

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

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

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

- paclitaxel intraveineux - 80 mg/m² par perfusion intraveineuse continue, administré chaque semaine pendant 12 semaines,
- ou
- paclitaxel intraveineux - 175 mg/m² par 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 DFS* sont résumés dans le tableau 7. La durée médiane de suivi a été de 1,8 ans 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 Etudes NSABP B-31 et NCCTG N9831 au Moment de l'Analyse Finale de DFS*

Paramètre	AC→P (N = 1 679)	AC→PH (N = 1 672)	Hazard Ratio vs AC→P (IC à 95 %) Valeur de p
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39 – 0,59) p < 0,0001
N patients avec événement Récidive à distance	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37 – 0,60) p < 0,0001
N patients avec événement Décès (Survie globale)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48 – 0,92) p = 0,014**

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

*A une durée médiane de suivi de 1,8 ans 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 franchi la limite statistique pré-établie pour la comparaison de AC→PH versus AC→P

Pour le critère d'évaluation 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 hazard ratio se traduit par 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 tolérance après un suivi médian de 3,5 – 3,8 ans, une analyse de la survie sans maladie (DFS) reconferme l'ampleur du bénéfice montré dans l'analyse finale de la survie sans maladie (DFS). Malgré le cross-over avec le trastuzumab dans le bras 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 comparé à AC→P (HR stratifié = 0,64 ; IC à 95 % [0,55 – 0,74] ; valeur de p < 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 Etudes NSABP B-31 et NCCTG N9831

Paramètre	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	Valeur de p versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (IC à 95 %)
Décès (Survie globale) N 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

L'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 (HR stratifié = 0,61 ; IC à 95 % [0,54 – 0,69]) ont montré un bénéfice similaire de la DFS comparé à l'analyse primaire finale de DFS, malgré 24,8 % des patients du bras AC→P ayant fait l'objet d'un cross-over pour recevoir le trastuzumab. À 8 ans, le taux de survie sans maladie a été estimé à 77,2 % (IC à 95 % : 75,4 – 79,1) dans le bras AC→PH, soit un bénéfice absolu de 11,8 % comparé 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 a été administré de la façon suivante :

- docétaxel intraveineux - 100 mg/m² par perfusion intraveineuse sur 1 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 par perfusion intraveineuse sur 1 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 par perfusion intraveineuse sur 30 – 60 minutes toutes les 3 semaines pendant 6 cycles au total.

Le trastuzumab a été administré une fois par semaine avec la chimiothérapie, puis ensuite toutes les 3 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 BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Paramètre	AC→D (N = 1 073)	AC→DH (N = 1 074)	Hazard Ratio vs AC→D (IC à 95 %) Valeur de p
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) N patients avec événement	195	134	0,61 (0,49 – 0,77) p < 0,0001
Récidive à distance N patients avec événement	144	95	0,59 (0,46 – 0,77) p < 0,0001
Décès (Survie globale) N 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 BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Paramètre	AC→D (N = 1 073)	DCarbH (N = 1 074)	Hazard Ratio vs AC→D (IC à 95 %) Valeur de p
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) N patients avec événement	195	145	0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003
Récidive à distance N patients avec événement	144	103	0,65 (0,50 - 0,84) p = 0,0008
Décès (Survie globale) N 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 d'évaluation principal de l'étude BCIRG 006, la survie sans maladie (DFS), le hazard ratio 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 de 4,6 points (85,5 % versus 80,9 %) en faveur du bras DCarbH (trastuzumab) comparé au bras AC→D.

Dans l'étude BCIRG 006, 213/1 075 patients dans le bras DCarbH (TCH), 221/1 074 patients dans le bras AC→DH (AC→TH) et 217/1 073 patients dans le bras AC→D (AC→T) ont présenté un statut de performance de Karnofsky ≤ 90 (soit 80, soit 90). Aucun bénéfice en termes de survie sans maladie (DFS) n'a été observé dans ce sous-groupe de patients (hazard ratio = 1,16, IC à 95 % [0,73 – 1,83] pour le bras DCarbH (TCH) versus le bras AC→D (AC→T) ; hazard ratio 0,97, IC à 95 % [0,60 – 1,55] pour le bras AC→DH (AC→TH) versus le 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 BCIRG006 en combinant les événements de la 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 NSABP B-31/NCCTG N9831* et de l'étude BCIRG006 combinant les événements de la survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques

	AC→PH (vs AC→P) (NSABP B-31 et NCCTG N9831)*	AC→DH (vs AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs AC→D) (BCIRG 006)
Analyse primaire d'efficacité Hazard ratios de la survie sans maladie (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** Hazard ratios de la 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 avec la survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques Suivi à long terme** Hazard ratios (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 DFS. La durée médiane de suivi était de 1,8 ans dans le bras AC→P et de 2 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 années (intervalle : 0,1 – 12,1) pour le bras AC →PH et de 7,9 années (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 années dans à la fois le bras AC →D (intervalle : 0,0 – 12,6) et le bras DCarbH (intervalle : 0,0 – 13,1) et était de 10,4 années (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 à 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 étudié l'efficacité clinique d'une administration simultanée de trastuzumab avec une chimiothérapie néoadjuvante incluant à la fois une anthracycline et un taxane, suivie par un traitement adjuvant avec 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 nouvellement diagnostiqué localement avancé (stade III) ou inflammatoire. Les patients avec des tumeurs HER2 positives ont été randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie néoadjuvante associée à un traitement néoadjuvant-adjuvant avec le trastuzumab, soit une chimiothérapie néoadjuvante seule.

Dans l'étude MO16432, le trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg, suivie par 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, administré toutes les 3 semaines pendant 3 cycles,

suivi par

- Paclitaxel 175 mg/m² administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles,

suivi par

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

suivi après la chirurgie par

- des cycles supplémentaires de trastuzumab en adjuvant (pour compléter 1 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)	Hazard Ratio (IC à 95 %) Valeur de p
Survie sans événement			
N patients avec événement	46	59	0,65 (0,44 – 0,96) p = 0,0275
Total des réponses pathologiques complètes* (IC à 95 %)	40 % (31,0 – 49,6)	20,7 % (13,7 – 29,2)	p = 0,0014
Survie globale			
N patients avec événement	22	33	0,59 (0,35 – 1,02) p = 0,0555

* définie comme l'absence de tout cancer invasif à la fois dans les seins et les ganglions

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'essai de phase III ToGA (BO18255), randomisé et en ouvert, a évalué le trastuzumab en association à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule.

La chimiothérapie a été 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 par perfusion intraveineuse continue pendant cinq jours toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (jours 1 à 5 de chaque cycle).

Chacun de ces deux traitements a été 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 BO18255

Paramètre	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (IC 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 avant 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

*Odds ratio

Les patients recrutés pour l'essai étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique localement avancé ou récidivant et/ou métastatique HER2 positif précédemment non traité, inopérable et ne relevant pas d'un traitement curatif. Le critère d'évaluation 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 de contrôle et 167 (56,8 %) dans le bras de traitement. 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 avec les taux les plus élevés de protéine HER2 (IHC2+/FISH+ ou IHC 3+). La survie globale médiane dans le groupe exprimant fortement HER2 a été respectivement de 11,8 mois contre 16 mois, hazard ratio 0,65 (IC à 95 % [0,51 – 0,83]) pour le bras FP versus le bras FP + H et la survie sans progression médiane a été respectivement de 5,5 mois contre 7,6 mois, hazard ratio 0,64 (IC à 95 % [0,51 – 0,79]) pour le bras FP versus le bras FP + H. Pour la survie globale, le hazard ratio 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 IHC 3+/FISH+.

Dans une analyse exploratoire en sous-groupe de l'étude TOGA (BO18255), il n'y avait pas de bénéfice apparent de l'ajout du trastuzumab sur la survie globale des patients avec un PS 2 ECOG à l'inclusion [hazard ratio de 0,96 (IC à 95 % [0,51 – 1,79])], une maladie non mesurable [hazard ratio de 1,78 (IC à 95 % [0,87 – 3,66])] et une maladie localement avancée [hazard ratio 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 les cancers du sein et de l'estomac (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 intraveineux, 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 phase 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 a augmenté lorsque la concentration a diminué. Par conséquent, il n'a pas été possible

de déduire une valeur constante de demi-vie du trastuzumab. Au sein d'un intervalle de doses, la $t_{1/2}$ 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 pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, de 0,112 l/jour pour les patients atteints d'un cancer du sein précoce et de 0,176 l/jour pour 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) pour 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 pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer du sein précoce et de 3,63 l pour les patients atteints d'un cancer gastrique avancé.

Dans le modèle pharmacocinétique de population final, en plus du type de tumeur primitive, la masse corporelle, l'aspartate aminotransférase sérique et l'albumine sérique ont été identifiées comme des covariables statistiquement significatives affectant l'exposition au trastuzumab. Cependant, l'importance de l'effet de ces covariables sur l'exposition au trastuzumab suggère 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 - 95^e percentiles) et les valeurs des paramètres pharmacocinétiques aux concentrations cliniquement significatives (C_{max} et C_{min}) pour 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 approuvés 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 - 95^e percentiles) pour les schémas posologiques du trastuzumab par voie intraveineuse 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 jours} ($\mu\text{g.jour/ml}$)
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° - 95° percentiles) pour les schémas posologiques du trastuzumab par voie intraveineuse 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 _{0-21 jours} (µg.jour/ml)	Temps pour atteindre l'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)	1736 (618 – 2 756)	12
	Cancer du sein précoce	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1 927 (1332 – 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 (1309 – 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 à l'état d'équilibre prédites par pharmacocinétique de population pour les schémas posologiques du trastuzumab par voie intraveineuse 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}	Intervalle de t ^{1/2} de C _{max,éq} à C _{min,éq} (jour)
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 qu'au moins 95 % des patients atteindront des concentrations < 1 µg/ml (environ 3 % de la C_{min,éq} prédite par pharmacocinétique de population ou environ 97 % de washout) 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 suggéré que les patients avec des concentrations plus élevées de domaine extra-cellulaire du récepteur HER2 (HER2-ECD) avaient une clairance non linéaire plus rapide (K_m plus basse) (p < 0,001). Il y avait une corrélation entre les concentrations de l'antigène circulant et celles de l'ASAT/SGOT. Une partie de l'impact de l'antigène circulant sur la clairance peut être expliquée par les concentrations d'ASAT/SGOT.

Les concentrations à l'état initial de HER2-ECD circulant observées chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique étaient comparables à celles 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 été relevé aucun signe de toxicité aiguë ou chronique dose dépendante lors d'études ayant duré jusqu'à 6 mois, ni aucune toxicité pour la reproduction dans les études portant sur la tératogenèse, la fertilité des femelles ou la toxicité en fin de gestation/passage transplacentaire. Le trastuzumab n'est pas génotoxique.

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal en vue de déterminer le potentiel carcinogène du trastuzumab ou d'évaluer ses effets sur la fertilité des mâles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

chlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-histidine
saccharose
polysorbate 20 (E 432)

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.

Il ne doit pas être dilué dans des solutions de glucose.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

4 ans

Reconstitution et dilution aseptiques

Après reconstitution aseptique 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.

Après dilution aseptique dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), la stabilité physico-chimique des solutions pour perfusion de Trazimera dans des poches de chlorure de polyvinyle, de polyéthylène, de polypropylène ou d'éthylène-acétate de vinyle, ou dans des flacons en verre pour perfusion intraveineuse, a été démontrée pendant 30 jours entre 2°C - 8°C, puis pendant 24 heures à une température n'excédant pas 30 °C.

Sur le plan microbiologique, la solution reconstituée et la solution pour perfusion de Trazimera doivent être utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C - 8°C, sauf en cas de reconstitution et de dilution réalisées en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, les flacons de Trazimera peuvent être conservés jusqu'à 30 °C sur une période unique de 3 mois maximum. Après la sortie du réfrigérateur, Trazimera ne doit pas être remis en conditions réfrigérées. À jeter à la fin de la période de 3 mois ou si la date de péremption indiquée sur le flacon est dépassée, quelle que soit la première apparition. Inscrire la date « à éliminer avant le » dans le champ de date présent sur la boîte.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trazimera 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.

Trazimera 420 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de 30 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

Trazimera est conditionné en flacons stériles à usage unique, apyrogènes et sans conservateur.

Une technique d'asepsie appropriée doit être utilisée pour les procédures de reconstitution et de dilution. Des précautions doivent être prises pour assurer la stérilité des solutions préparées. Le médicament ne contenant aucun conservateur antimicrobien ni agent bactériostatique, une technique aseptique doit être respectée.

Préparation, manipulation et conservation aseptiques

Les manipulations inhérentes à la préparation de la perfusion doivent être effectuées de façon aseptique. La préparation doit être :

- effectuée dans des conditions aseptiques par du personnel qualifié conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier en ce qui concerne la préparation aseptique des produits administrés par voie parentérale.
- suivie par la conservation appropriée de la solution préparée pour perfusion intraveineuse afin d'assurer le maintien des conditions aseptiques.

Si la préparation est destinée à être conservée pendant plus de 24 heures avant utilisation, la procédure de reconstitution et de dilution doit être réalisée sous une hotte à flux laminaire ou dans un poste de sécurité microbiologique en prenant les précautions standard pour la manipulation en toute sécurité des agents intraveineux.

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

La solution reconstituée ne doit pas être congelée.

Trazimera 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Opérer dans des conditions d'asepsie appropriées. Chaque flacon de 150 mg de Trazimera 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 surremplissage de 4 % permet de prélever de chaque flacon la dose de 150 mg figurant sur l'étiquette.

Trazimera 420 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Opérer dans des conditions d'asepsie appropriées. Chaque flacon de 420 mg de Trazimera 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 20,6 ml est ainsi obtenue, contenant environ 21 mg/ml de trastuzumab à un pH d'environ 6,0. Un surremplissage de 5 % permet de prélever de chaque flacon la dose de 420 mg figurant sur l'étiquette.

Flacon de Trazimera		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 aseptique

1) Utiliser une seringue stérile. Injecter lentement le volume approprié (tel qu'indiqué ci-dessus) d'eau pour préparations injectables stérile dans le flacon de Trazimera lyophilisé, en dirigeant le jet directement sur le lyophilisat.

2) Retourner le flacon doucement pour faciliter la reconstitution. **NE PAS SECOUER !**

La formation d'une petite quantité de mousse lors de la reconstitution peut survenir. Laisser le flacon au repos pendant environ 5 minutes. La solution de Trazimera reconstituée est transparente, incolore à jaune-brunâtre 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 de trastuzumab par kg de poids corporel :

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

- pour une dose de charge de 8 mg de trastuzumab par kg de poids corporel, ou une dose suivante de 6 mg de trastuzumab par kg de poids corporel toutes les 3 semaines :

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

Le volume approprié de solution doit être prélevé du flacon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles et introduit dans une poche ou un flacon de perfusion contenant 250 ml d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Ne pas utiliser de solution contenant du glucose (voir rubrique 6.2). La poche ou le flacon doit être retourné(e) doucement pour éviter la formation de mousse lors du mélange de la solution.

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

Il n'a été noté aucune incompatibilité entre Trazimera et les poches à perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène, en polypropylène ou en éthylène-acétate de vinyle, ou les flacons en verre pour perfusion intraveineuse.

Trazimera est à usage unique seulement 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/18/1295/001
EU/1/18/1295/002

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

Date de première autorisation : 26 juillet 2018.

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/>.