

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique)

Herceptin® 150 mg, lyophilisat pour perfusion intraveineuse.

2. Composition qualitative en substance (s) active (s) et en excipients (énumérer les excipients qui ont une action ou un effet notoire)

Principes actifs : Trastuzumab (produit par génie génétique à l'aide de cellules CHO [ovaire de hamster chinois]).

Excipients : Chlorhydrate de L-histidine, L-histidine, Dihydrate d' α - α tréhalose, polysorbate 20 (produit à partir de maïs génétiquement modifié).

3. Formes pharmaceutiques et présentation

Herceptin® 150 mg, lyophilisat pour perfusion intraveineuse en flacon en verre de type I de 15 ml avec bouchon en caoutchouc et capsule en aluminium, boîte de 1.

4. Informations cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Avant l'instauration du traitement par Herceptin, la surexpression de HER2 doit avoir été mise en évidence dans le tissu tumoral du patient par immunohistochimie avec un score de 3+ ou par biologie moléculaire [détermination d'une amplification génique HER2 par hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou hybridation in situ chromogénique (CISH)].

Cancer du sein métastatique

Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2:

- a. en monothérapie chez des patients ayant préalablement reçu une ou plusieurs chimiothérapies pour leur maladie métastatique;
- b. en association avec le paclitaxel ou le docétaxel chez des patients qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique;
- c. en association avec un inhibiteur de l'aromatase pour le traitement des patientes postménopausées présentant un cancer du sein métastatique avec récepteurs hormonaux positifs et qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne les patients avec cancer du sein ayant reçu au stade précoce Herceptin à titre de traitement adjuvant.

Cancer du sein au stade précoce

Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein HER2-positif au stade précoce

- après une intervention chirurgicale, une chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et (si appropriée) une radiothérapie;
- après une chimiothérapie adjuvante par la doxorubicine et le cyclophosphamide en association au paclitaxel ou au docétaxel;
- en association à une chimiothérapie adjuvante composée de docétaxel et carboplatine;
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant par Herceptin, chez les patients ayant un cancer du sein localement avancé (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Traitement du cancer métastatique de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique

Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique HER2-positif de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique en association à la capécitabine ou au 5-fluorouracile intraveineux et au cisplatine, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique, dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ et confirmée par un résultat FISH+ ou par un résultat d'hybridation *in situ* à l'argent positif (SISH), ou définie par IHC3+ et déterminée par un test validé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Herceptin ne doit être instauré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients cancéreux.

Un test HER2 validé doit obligatoirement être effectué avant le début du traitement (voir «Propriétés/Effets»).

Pour éviter des erreurs de médication, il est important de vérifier les étiquettes des flacons afin de s'assurer, lors de la préparation et de l'administration du médicament, qu'il s'agit bien d'Herceptin (trastuzumab) et non de Kadcyra (trastuzumab emtansine).

Pour assurer la traçabilité des médicaments issus de la biotechnologie, il est recommandé de documenter le nom commercial et le numéro de lot lors de chaque traitement.

Cancer du sein métastatique – schéma thérapeutique hebdomadaire

Herceptin doit être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas l'administrer en bolus intraveineux.

Les doses initiales et les doses ultérieures indiquées ci-après sont recommandées aussi bien en monothérapie qu'en association avec une chimiothérapie.

Monothérapie

Dose initiale

La dose initiale d'Herceptin recommandée est de 4 mg/kg de poids corporel, administrés en perfusion intraveineuse de 90 minutes.

Doses ultérieures

La dose d'entretien hebdomadaire recommandée d'Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel. Si la dose initiale a été bien tolérée, la dose d'entretien peut être administrée en perfusion de 30 minutes.

Traitement associé avec le paclitaxel ou le docétaxel

La posologie d'Herceptin dans le cadre du traitement associé correspond à la posologie du médicament lorsqu'il est utilisé en monothérapie. Le paclitaxel ou le docétaxel sont administrés le jour suivant la première dose d'Herceptin. Par la suite, ils peuvent être administrés toutes les 3 semaines, immédiatement après les doses suivantes d'Herceptin, si l'administration précédente d'Herceptin a été bien tolérée. Pour la posologie du paclitaxel ou du docétaxel, consulter les informations professionnelles correspondantes.

○ **Traitement associé avec un inhibiteur de l'aromatase**

La posologie d'Herceptin dans le cadre du traitement associé correspond à la posologie du médicament lorsqu'il est utilisé en monothérapie. Au cours de l'étude d'homologation, Herceptin et de l'anastrozole ont été administrés le premier jour. Aucune restriction n'a été établie concernant les temps d'administration relatifs de ces deux produits thérapeutiques lors de leur administration concomitante. Se référer à l'information professionnelle correspondante en ce qui concerne la posologie de l'anastrozole. Chez les patients recevant du tamoxifène, le traitement par ce dernier doit être interrompu au moins un jour avant le début du traitement associé.

Cancer du sein métastatique – schéma thérapeutique toutes les 3 semaines

○ **Monothérapie et traitement associé**

En tant qu'alternative à l'administration hebdomadaire, le schéma posologique sur 3 semaines suivant est recommandé en monothérapie ainsi qu'en association avec le paclitaxel, le docétaxel ou un inhibiteur de l'aromatase.

La dose initiale d'Herceptin est de 8 mg/kg de poids corporel, suivie de 6 mg/kg de poids corporel 3 semaines plus tard. Les doses suivantes d'Herceptin de 6 mg/kg de poids corporel sont alors répétées à intervalles de 3 semaines. L'administration s'effectue par l'intermédiaire d'une perfusion sur une durée d'environ 90 minutes.

Si la dose initiale a été bien tolérée, la dose d'entretien peut être administrée en perfusion de 30 minutes.

Cancer du sein au stade précoce

Pour les schémas thérapeutiques suivants, Herceptin est administré jusqu'à une récurrence ou pendant une durée totale de 52 semaines.

Administration hebdomadaire

Pour une administration hebdomadaire, la dose initiale est de 4 mg/kg de poids corporel, suivie de 2 mg/kg de poids corporel toutes les semaines.

Administration toutes les 3 semaines

Pour une administration toutes les 3 semaines, la dose initiale recommandée d'Herceptin est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée d'Herceptin est de 6 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 3 semaines, en débutant 3 semaines après la dose initiale.

Lorsqu'Herceptin est poursuivi seul après avoir été administré en association avec une chimiothérapie, 6 mg/kg de poids corporel sont administrés toutes les 3 semaines.

La manière dont Herceptin a été évalué dans les études cliniques en association avec une chimiothérapie figure au chapitre «Propriétés/Effets» dans les études cliniques sur le cancer du sein au stade précoce.

Cancer avancé de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique – schéma thérapeutique toutes les 3 semaines

La dose initiale est de 8 mg/kg de poids corporel, suivie par une dose de 6 mg/kg de poids corporel 3 semaines plus tard. Les doses suivantes, de 6 mg d'Herceptin par kg de poids corporel, sont administrées toutes les 3 semaines. L'administration s'effectue par perfusion intraveineuse d'env. 90 minutes. Si la dose initiale a été bien tolérée, la dose d'entretien peut être administrée en perfusion de 30 minutes.

○ **Durée du traitement**

Les patients atteints de cancer du sein métastatique ou de cancer avancé de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique doivent être traités par Herceptin jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à survenue d'une toxicité non maîtrisable. Les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce doivent être traités pendant 1 an ou jusqu'à rechute de la maladie ou jusqu'à survenue d'une toxicité non maîtrisable, selon le critère qui intervient en premier. Lors de cancer du sein au stade précoce, une durée de traitement supérieure à 1 an n'est pas recommandée (voir «Propriétés/Effets: Efficacité clinique»).

○ **Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables**

Si le patient développe une réaction liée à la perfusion (IRR), il convient de ralentir le débit de perfusion d'Herceptin i.v. ou d'interrompre la perfusion et de surveiller le patient jusqu'à la disparition de tous les symptômes observés (voir «Mises en garde et précautions»).

Aucune réduction de la dose d'Herceptin n'a été effectuée au cours des études cliniques. Le traitement par Herceptin peut être poursuivi pendant les épisodes d'aplasie médullaire réversible induite par la chimiothérapie, mais les patients doivent être étroitement surveillés pendant cette période quant à la survenue d'éventuelles complications dues à la neutropénie. Il convient de se conformer aux consignes en vigueur en matière de réduction des doses et de prolongation des intervalles posologiques de la chimiothérapie.

Si la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) baisse de 10 points de pourcentage ou plus par rapport à la valeur initiale ou descend en-dessous de 50%, le traitement doit être provisoirement arrêté

et une nouvelle détermination de la FEVG doit intervenir en l'espace d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée au cours de cet intervalle, si elle a continué à baisser ou si une insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique s'est développée, l'arrêt du traitement par Herceptin doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel escompté ne soit supérieur aux risques encourus par le patient. Ces patients doivent être adressés à un cardiologue pour évaluation et doivent continuer d'être suivis.

○ **Instructions posologiques particulières**

Patients âgés

Sur la base des données disponibles, la disponibilité d'Herceptin ne serait pas dépendante de l'âge (voir «Cinétique pour certains groupes de patients»).

Au cours des études cliniques, aucune réduction des doses d'Herceptin n'a été effectuée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Enfants et adolescents

L'utilisation et la sécurité d'Herceptin chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont à ce jour pas été évaluées. Prise retardée

Si le patient a manqué une dose d'Herceptin dans un délai d'une semaine au maximum, la dose d'entretien habituelle (schéma thérapeutique hebdomadaire: 2 mg/kg de poids corporel; schéma thérapeutique toutes les 3 semaines: 6 mg/kg de poids corporel) doit être administrée aussitôt que possible (ne pas attendre jusqu'au prochain cycle planifié). Les doses d'entretien d'Herceptin suivantes doivent être administrées selon le schéma thérapeutique hebdomadaire ou le schéma thérapeutique toutes les 3 semaines, respectivement 7 ou 21 jours plus tard.

Si le patient a manqué une dose d'Herceptin dans un délai de plus d'une semaine, il faut de nouveau administrer une dose initiale d'Herceptin sur env. 90 minutes aussitôt que possible (schéma thérapeutique hebdomadaire: 4 mg/kg de poids corporel; schéma thérapeutique toutes les 3 semaines: 8 mg/kg de poids corporel). Les doses d'entretien d'Herceptin suivantes (schéma thérapeutique hebdomadaire: 2 mg/kg; schéma thérapeutique toutes les 3 semaines: 6 mg/kg) doivent être administrées selon le schéma thérapeutique hebdomadaire ou le schéma thérapeutique toutes les 3 semaines, respectivement 7 ou 21 jours plus tard.

4.3 Contre-indications

Herceptin est contre-indiqué chez des patients qui présentent une hypersensibilité avérée au trastuzumab, aux protéines cellulaires de hamster (CHO) ou à l'un des excipients du médicament ou du solvant.

Herceptin ne doit pas être administré en même temps que des anthracyclines en cas de cancer du sein métastatique et de traitement adjuvant. En cas de traitement néoadjuvant, l'administration concomitante d'Herceptin et d'anthracyclines doit être prudente et ne doit être réalisée que chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

Herceptin est contre-indiqué chez les patients souffrant de dyspnée de repos à la suite de leur affection maligne évoluée ou de comorbidités.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (pour les médicaments immunologiques, précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administre aux patients, et précautions devant éventuellement être prise par le patient)

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, en partie sévères, (symptômes typiques p. ex. dyspnée, hypotension, nausées, fièvre, bronchospasme, tachycardie, désaturation en oxygène, urticaire et exanthème) ont été observées chez des patients pendant le traitement par Herceptin. Ces effets indésirables peuvent se produire dans le cadre d'une réaction liée à la perfusion ou en tant que réactions retardées. Une prémédication peut être administrée pour diminuer le risque de survenue de réactions liées à la perfusion.

Les patients doivent être surveillés quant à la survenue de réactions liées à la perfusion. Une interruption de la perfusion peut aider à contrôler de tels symptômes. La perfusion peut être reprise quand les symptômes disparaissent. Ces symptômes peuvent être traités par un analgésique/antipyrétique tel que la péthidine ou le paracétamol, ou un antihistaminique tel que la diphénhydramine. Des réactions sévères ont été traitées efficacement par des mesures symptomatiques telles que l'administration d'oxygène, de bêtamimétiques et de corticoïdes. Dans de rares cas, l'évolution clinique de telles réactions peut avoir une issue fatale. Les patients souffrant de dyspnée de repos à la suite de leur affection maligne évoluée ou de comorbidités pourraient encourir un risque accru de réactions létales lors de la perfusion. C'est pourquoi ces patients ne doivent pas être traités par Herceptin (voir «Contre-indications»).

Il est parfois difficile de faire la distinction clinique entre des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité.

Cardiotoxicité

Remarques générales

Les patients traités par Herceptin ont un risque accru de développer une insuffisance cardiaque congestive classes II-IV de la NYHA ou des troubles fonctionnels cardiaques asymptomatiques. De tels cas ont été observés sous monothérapie d'Herceptin ainsi qu'en association avec des taxanes après anthracycline (doxorubicine, épirubicine). L'insuffisance cardiaque peut être d'intensité modérée à sévère et avoir une issue fatale (voir «Effets indésirables»). La prudence est recommandée lors du traitement de patients à haut risque cardiaque (p. ex. hypertension, coronaropathie avérée, insuffisance cardiaque congestive, dysfonction diastolique, âge avancé).

Herceptin ne doit pas être administré en même temps que des anthracyclines en cas de cancer du sein métastatique et de traitement adjuvant. En cas de traitement néoadjuvant, l'administration concomitante d'Herceptin et d'anthracyclines doit être prudente et ne doit être réalisée que chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie (voir «Contre-indications»). La dose cumulée maximale d'anthracyclines à faible dose ne doit pas dépasser 180 mg/m² (doxorubicine) ou 360 mg/m² (épirubicine). Si les patients ont reçu en traitement néoadjuvant des anthracyclines à faible dose associées à Herceptin, aucune chimiothérapie cytotoxique supplémentaire ne doit être administrée après l'intervention chirurgicale. L'expérience clinique du traitement néoadjuvant-adjuvant est limitée chez les patients de plus de 65 ans. Quel que soit le schéma utilisé, la plupart des effets indésirables cardiaques symptomatiques sont survenus dans les 18 premiers mois. L'incidence cumulée n'a pas augmenté après 3 ans. La majorité des dysfonctions ventriculaires gauches se sont améliorées après l'arrêt du traitement par Herceptin et/ou l'instauration d'un traitement médicamenteux à visée cardiaque.

Des simulations de modèles pharmacocinétiques de population suggèrent que le trastuzumab peut encore être présent dans la circulation sanguine jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement par Herceptin administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée (voir «Pharmacocinétique»). Les patients recevant des anthracyclines après la fin d'un traitement par Herceptin sont vraisemblablement aussi exposés à un risque accru de cardiotoxicité.

Un traitement par anthracyclines doit si possible être évité jusqu'à 7 mois après l'arrêt d'Herceptin.

Avant le traitement d'Herceptin, en particulier lors d'un traitement préalable par des anthracyclines, il convient d'effectuer un bilan cardiaque comportant une anamnèse, un examen physique, un ECG, un échocardiogramme et/ou une angiographie isotopique (MUGA). La surveillance pour le dépistage précoce des patients développant un trouble de la fonction cardiaque doit être effectuée par un bilan cardiaque, comme avant le début du traitement, tous les 3 mois au cours du traitement, puis tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce jusqu'à 24 mois après la dernière administration d'Herceptin. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines, une surveillance supplémentaire est recommandée et des contrôles doivent être effectués chaque année jusqu'à 5 ans après la dernière dose d'Herceptin, ou davantage si l'on observe une diminution constante de la FEVG.

Si la FEVG baisse de 10 points de pourcentage ou plus par rapport à la valeur initiale ou descend en-dessous de 50%, l'administration d'Herceptin doit être provisoirement arrêtée et une nouvelle détermination de la FEVG doit intervenir en l'espace d'env. 3 semaines. Dans les cas où la FEVG ne s'est pas améliorée au cours de cet intervalle, si elle a continué à baisser ou si une insuffisance cardiaque cliniquement significative s'est développée, l'arrêt d'Herceptin doit être envisagé de toute urgence, hormis dans les cas particuliers où le bénéfice est jugé supérieur au risque encouru par le patient. Les patients développant un trouble asymptomatique de la fonction cardiaque doivent être contrôlés plus souvent (p. ex. toutes les 6 à 8 semaines). Au cas où les patients présenteraient une dégradation continue

de la fonction ventriculaire gauche tout en restant asymptomatiques, le médecin devrait envisager l'arrêt du traitement, à moins que le bénéfice individuel escompté ne soit supérieur aux risques encourus par le patient. Ces patients doivent être adressés à un cardiologue pour évaluation et doivent continuer d'être suivis.

La sécurité de la poursuite ou de la reprise du traitement par Herceptin n'a pas été étudiée de manière prospective chez les patients ayant développé un trouble de la fonction cardiaque. En cas de survenue d'une insuffisance cardiaque symptomatique au cours du traitement par Herceptin, celle-ci doit être traitée par les médicaments standards de l'insuffisance cardiaque. Dans les études pivots, l'état de la plupart des patients ayant développé une insuffisance cardiaque ou un trouble asymptomatique de la fonction cardiaque s'est amélioré avec un traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou des bêtabloquants.

Traitement adjuvant et néoadjuvant

Les patients qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor nécessitant un traitement médicamenteux, ainsi que les patients qui avaient des antécédents ou qui présentaient une insuffisance cardiaque congestive (classes II-IV de la NYHA), d'autres cardiomyopathies, des arythmies cardiaques, qui nécessitaient un traitement médicamenteux, une valvulopathie cliniquement significative, une hypertension insuffisamment contrôlée (à l'exception d'une hypertension contrôlée par des médicaments standards) et un épanchement péricardique ayant des répercussions hémodynamiques ont été exclus des études ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du sein par Herceptin.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, l'incidence des événements cardiaques symptomatiques et asymptomatiques a été plus élevée lorsque Herceptin a été administré après une chimiothérapie contenant une anthracycline qu'après un traitement sans anthracycline tel que le docétaxel et le carboplatine. Cette incidence a été plus élevée lors de l'administration concomitante d'Herceptin et de taxanes que lors de l'administration séquentielle après des taxanes. Quel que soit le schéma thérapeutique utilisé, la plupart des événements cardiaques symptomatiques sont survenus dans les 18 premiers mois.

Les facteurs de risque d'effets indésirables cardiaques ont été un âge avancé (>50 ans), une valeur initiale basse et une diminution de la FEVG (<55%), une FEVG basse avant ou après le début du traitement par le paclitaxel, un traitement par Herceptin et la prise antérieure ou concomitante de médicaments antihypertenseurs. Chez les patients ayant reçu Herceptin après la fin de la chimiothérapie adjuvante, le risque de troubles de la fonction cardiaque a été associé à une dose cumulée plus élevée d'anthracyclines administrées avant le début du traitement par Herceptin, et à un indice de masse corporelle (IMC >25 kg/m²) plus élevé.

Réactions pulmonaires

Après la commercialisation du médicament, des effets indésirables sévères ont été signalés au niveau pulmonaire pendant le traitement par Herceptin (voir «Effets indésirables»). Ces cas ont occasionnellement eu une issue fatale et peuvent être observés lors d'une réaction liée à la perfusion ou dans le cadre d'une réaction retardée. De plus, les manifestations suivantes ont été signalées: pneumopathie interstitielle y compris infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumonite, épanchement pleural, difficultés respiratoires, œdème aigu du poumon et insuffisance respiratoire.

Les facteurs de risque associés aux pneumopathies interstitielles comprennent d'autres traitements antinéoplasiques antérieurs ou simultanés, pour lesquels un rapport avec des pneumopathies interstitielles est connu, comme par exemple les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Les patients souffrant de dyspnée de repos en relation avec des complications d'une maladie maligne avancée et de comorbidités peuvent présenter un risque accru d'événements pulmonaires. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par Herceptin.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été menée chez l'être humain avec Herceptin. Aucune interaction cliniquement significative entre Herceptin et les médicaments concomitantes administrées dans le cadre d'essais cliniques n'a été observée.

Interactions pharmacocinétiques

Données in-vivo

Au cours des études dans lesquelles Herceptin a été administré à des doses thérapeutiques en association avec le docétaxel, le carboplatine ou l'anastrozole, ni la pharmacocinétique de ces médicaments ni celle du trastuzumab n'ont présenté de modifications.

Les concentrations de paclitaxel et de doxorubicine [ainsi que celles de leurs métabolites principaux 6 α -hydroxypaclitaxel (POH) et doxorubicinol (DOL)] étaient inchangées en présence du trastuzumab. Cependant, le trastuzumab peut augmenter l'exposition globale à un métabolite de la doxorubicine [7-déoxy-13-dihydro-doxorubicinone (D7D)]. L'activité biologique du D7D et l'impact clinique d'une élévation de ce métabolite ne sont pas connus. En présence de paclitaxel et de doxorubicine, aucune modification des concentrations de trastuzumab n'a été observée.

Les résultats d'une sous-étude d'interactions médicamenteuses sur l'évaluation de la pharmacocinétique de la capécitabine et du cisplatine utilisés avec ou sans trastuzumab suggèrent que l'exposition aux métabolites biologiquement actifs de la capécitabine (p. ex. le 5-FU) n'a 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 et une demi-vie allongée de la capécitabine ont été observées. Les données suggèrent également que la pharmacocinétique du cisplatine n'a pas été affectée par l'utilisation concomitante de la capécitabine ou par celle de la capécitabine associée au trastuzumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Herceptin et pendant 7 mois après l'arrêt du traitement (voir «Pharmacocinétique»).

Le médicament a des effets pharmacologiques nuisibles sur la grossesse et/ou le fœtus ou le nouveau-né.

Herceptin ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, c.-à-d. si le bénéfice potentiel pour la mère prédomine sur le risque encouru par le fœtus.

Après la mise sur le marché du médicament, des cas d'altérations du développement rénal fœtal (p. ex. hypoplasie rénale) et/ou de la fonction rénale fœtale, associés à un oligoamnios, ont été signalés chez des femmes enceintes qui avaient été traitées par Herceptin. Certains d'entre eux se sont accompagnés d'une hypoplasie pulmonaire fœtale d'issue fatale. En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du fœtus. Si une femme enceinte est traitée par Herceptin, ou si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par Herceptin ou au cours des 7 mois qui suivent l'administration de la dernière dose d'Herceptin, une surveillance étroite, effectuée par une équipe pluridisciplinaire est indiquée.

Allaitement

Dans une étude au cours de laquelle des singes Cynomolgus ont reçu, du jour 120 au jour 150 de la gestation, des doses jusqu'à 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg d'Herceptin i.v. utilisée chez l'homme, il a été démontré que le trastuzumab passe dans le lait en période de postpartum. L'exposition *in utero* au trastuzumab et la présence de trastuzumab dans le sérum des jeunes singes allaités n'étaient associées à aucun effet indésirable sur leur croissance ou leur développement entre la naissance et l'âge de 1 mois.

On ignore si le trastuzumab passe dans le lait maternel chez l'être humain. Etant donné que, chez l'être humain, des IgG sériques sont libérées dans le lait maternel et que le potentiel toxicologique chez le nourrisson n'est pas connu, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Herceptin.

Fertilité

On ignore si l'administration d'Herceptin à des femmes enceintes peut affecter la capacité de reproduction.

Des études de reproduction ont été conduites chez le singe cynomolgus, auquel on a administré des doses d'Herceptin jusqu'à 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de poids corporel recommandée chez l'être humain. Un passage transplacentaire du trastuzumab a été observé au stade précoce (du 20^e au 50^e jour de gestation) et au stade tardif (du 120^e au 150^e jour de gestation) du développement fœtal. Ces études n'ont cependant révélé aucun signe de fœtotoxicité ou d'altération de la fertilité.

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

Herceptin a une influence légère sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines. Des vertiges et une somnolence peuvent survenir au cours du traitement par Herceptin (voir «Effets indésirables»). Les patients présentant des symptômes liés à la perfusion (voir «Mises en garde et précautions») devront être avertis de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition complète des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus sévères et/ou rapportés le plus fréquemment lors du traitement par Herceptin sont une cardiotoxicité, des réactions liées à la perfusion, une hématotoxicité (surtout une neutropénie), des infections et des événements indésirables pulmonaires.

La cardiotoxicité (insuffisance cardiaque) classes II–IV de la NYHA est un effet indésirable fréquent lors du traitement par Herceptin et peut éventuellement avoir une issue fatale (voir «Mises en garde et précautions»).

On estime que 49-54% (cancer du sein métastatique, MBC) et 18-54% (cancer du sein précoce, EBC) des patients traités par Herceptin connaîtront des réactions liées à la perfusion de toute sorte. La plupart de ces effets indésirables liés à la perfusion sont cependant d'intensité faible à modérée (selon les critères NCI-CTC) et surviennent surtout lors des premiers traitements, en particulier pendant les trois premières perfusions, et leur fréquence diminue lors des perfusions suivantes. Ces réactions comprennent notamment des frissons, une fièvre, des nausées, une urticaire, un exanthème, une dyspnée, un bronchospasme, une tachycardie et une hypotension (voir aussi «Mises en garde et précautions»).

Les réactions anaphylactiques sévères, imposant une intervention supplémentaire immédiate, sont très rares et surviennent habituellement pendant la première ou la deuxième perfusion d'Herceptin (voir «Mises en garde et précautions»).

Une leucopénie, une neutropénie fébrile, une anémie et une thrombocytopénie surviennent très fréquemment. Les effets indésirables fréquents comprennent une neutropénie. La fréquence de l'hypoprothrombinémie est inconnue.

Les effets indésirables pulmonaires sévères sont rares lors d'un traitement par Herceptin, mais étaient occasionnellement associés à une issue fatale. Ces effets comprennent notamment 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 «Mises en garde et précautions»).

Liste des effets indésirables

Les fréquences indiquées tiennent compte de la terminologie MedDRA: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$ et $< 1/1000$), très rares ($< 1/10'000$), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables du médicament et les événements indésirables rapportés lors de l'administration d'Herceptin i.v. seul ou en association avec une chimiothérapie au cours des études cliniques pivots et après la commercialisation sont présentés ci-dessous.

Les indications de fréquence se rapportent aux fréquences maximales (en %) des effets indésirables, observées dans les études cliniques pivots.

Infections et infestations

Très fréquents: infection (24%), rhinopharyngite (17%).

Fréquents: cystite, grippe, pharyngite, infection cutanée, sinusite, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, septicémie neutropénique.

Fréquence inconnue: méningite, bronchite.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Fréquence inconnue: néoplasie maligne progressive, néoplasie progressive.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: neutropénie (47%), anémie (28%), neutropénie fébrile (23%), thrombocytopénie (16%), leucopénie (15%).

Fréquence inconnue: hypoprothrombinémie, leucémie, thrombocytopénie immune.

Affections du système immunitaire

Fréquents: hypersensibilité.

Rares: réaction anaphylactique, choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: anorexie (46%), perte de poids (23%), diminution de l'appétit (20%), prise de poids (15%).

Fréquence inconnue: hyperkaliémie, syndrome de lyse tumorale.

Affections psychiatriques

Très fréquents: insomnie (11%).

Fréquents: dépression, anxiété.

Fréquence inconnue: léthargie, dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique.

Affections du système nerveux

Très fréquents: paresthésie (50%), céphalées (25%), vertiges (21%), dysgueusie (19%), hypoesthésie (11%), ^stremblements.

Fréquents: troubles gustatifs, tonus musculaire augmenté (hypertonie musculaire), neuropathie périphérique, obnubilation, somnolence.

Fréquence inconnue: léthargie, coma, troubles cérébrovasculaires.

Affections oculaires

Très fréquents: conjonctivite (38%), larmoiement accru (21%).

Fréquents: sécheresse oculaire.

Fréquence inconnue: œdème papillaire, hémorragies rétinienne, madarose.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Occasionnels: surdité.

Affections cardiaques*

Très fréquents: réduction de la fraction d'éjection (11%), ^sflutter cardiaque, ^sbattements cardiaques irréguliers.

Fréquents: ^stachyarythmie supraventriculaire, insuffisance cardiaque (congestive), cardiomyopathie, ^spalpitations.

Occasionnels: épanchement péricardique.

Fréquence inconnue: choc cardiogénique, rythme de galop, tachycardie.

Affections vasculaires

Très fréquents: bouffées de chaleur (17%), lymphœdème (11%).

Fréquents: ^shypotension, ^shypertension, vasodilatation.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquents: épistaxis (18%), rhinorrhée (18%), toux (16%), douleurs oropharyngées (15%), dyspnée (14%).

Fréquents: asthme, affection pulmonaire, épanchement pleural, pneumonie.

Occasionnels: pneumonite, ^srespiration haletante.

Fréquence inconnue: pneumopathie interstitielle y compris infiltrats pulmonaires, fibrose pulmonaire, insuffisance respiratoire, arrêt respiratoire, œdème aigu du poumon, détresse respiratoire aiguë, bronchospasme, œdème laryngé, orthopnée, dyspnée d'effort, hoquet, syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome de détresse respiratoire, désaturation en oxygène, hypoxie, respiration de Cheyne-Stokes.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (78%), diarrhée (50%), vomissements (50%), stomatite (40%), constipation (27%), douleurs abdominales (20%), dyspepsie (14%), §gonflement des lèvres.

Fréquents: sécheresse buccale, hémorroïdes.

Occasionnels: pancréatite.

Fréquence inconnue: gastrite.

Affections hépatobiliaires

Fréquents: atteinte hépatocellulaire, hépatite, sensibilité du foie.

Rares: ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: alopecie (94%), érythrodysesthésie palmo-plantaire (26%), éruption (24%), érythème (23%), troubles des ongles (17%), toxicité unguéale (11%), §œdème facial.

Fréquents: acné, dermatite, sécheresse cutanée, hémorragie sous-cutanée, hyperhidrose, éruption maculo-papuleuse, prurit, onychoclasie.

Occasionnels: urticaire.

Fréquence inconnue: angio-œdème, onychorrhexis, syndrome de Stevens-Johnson.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: myalgies (35%), arthralgies (28%), §contractures musculaires.

Fréquents: arthrite, dorsalgies, douleurs osseuses, crampes musculaires, cervicalgies, douleurs des extrémités, douleurs musculosquelettiques.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents: trouble rénal.

Fréquence inconnue: glomérulonéphrite membraneuse, glomérulopathie, insuffisance rénale, dysurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquents: inflammation des seins/mastite, douleurs mammaires.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: réactions liées à la perfusion (74%), fatigue (53%), asthénie (51%), symptômes grippaux (23%), inflammation des muqueuses (23%), œdème périphérique (17%), frissons (15%), douleurs (12%), fièvre (12%), douleurs thoraciques (11%).

Fréquents: œdème, malaise.

§ signifie que l'incidence indiquée est la somme des incidences de plusieurs termes. Aucune indication de pourcentage des différents effets indésirables n'est disponible.

○ Effets indésirables après commercialisation

Après commercialisation, de rares cas de thrombocytopénies immunes sévères, accompagnées d'hémorragies et pouvant survenir quelques heures après la perfusion, ont été observés.

○ Description de certains effets indésirables

Immunogénicité

Dans une étude néoadjuvante-adjuvante (BO22227), des anticorps anti-trastuzumab ont été décelés chez 10,1% (30/296) des patients (anticorps dus au traitement et anticorps de survenue plus fréquente à cause du traitement) dans le cadre du suivi médian de plus de 70 mois. Chez 2 patients sur 30 traités par Herceptin, des anticorps neutralisants ont été détectés dans des échantillons prélevés après le début de l'étude. La pertinence clinique de ces anticorps est inconnue. La pharmacocinétique, l'efficacité [déterminée par la réponse pathologique complète (pCR)] ou la sécurité [déterminée à l'aide de la

fréquence des réactions liées à la perfusion] du trastuzumab ne semblaient cependant pas être influencées défavorablement par ces anticorps dirigés contre le trastuzumab.

** Observation cardiologique au long cours dans le cancer du sein au stade précoce*

Après un an de traitement par Herceptin et une période de suivi médiane de 8 ans, la fréquence des insuffisances cardiaques chroniques sévères (classes III et IV de la NYHA) était de 0,8% et le taux de dysfonction ventriculaire gauche légère symptomatique et asymptomatique de 4,6% au cours de l'étude BO16348.

La réversibilité de l'insuffisance cardiaque chronique sévère (définie par la présence d'au moins deux valeurs successives de fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 50\%$ après l'événement) était évidente pour 71,4% des patients concernés. La réversibilité de la dysfonction ventriculaire gauche légère symptomatique et asymptomatique a pu être confirmée chez 79,5% des patients touchés. Environ 17% des événements liés à une dysfonction cardiaque sont survenus après la fin du traitement par Herceptin. Dans l'analyse commune des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 comportant une durée médiane de suivi de 8,1 ans, la fréquence rapportée au patient de la dysfonction cardiaque nouvellement apparue, déterminée à l'aide de la FEVG, est restée inchangée dans le groupe AC→PH (doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de paclitaxel plus trastuzumab) par rapport à l'évaluation effectuée après un suivi médian de 2,0 ans dans le groupe AC→PH: une diminution de la FEVG $\geq 10\%$ à moins de 50% a été observée chez 18,5% des patients du groupe AC→PH. La dysfonction ventriculaire gauche a été réversible chez 64,5% des patients du groupe AC→PH qui avaient souffert d'une insuffisance cardiaque congestive symptomatique et étaient asymptomatiques lors du dernier examen de suivi, ainsi que chez 90,3% des patients qui présentaient un rétablissement complet ou partiel de la FEVG.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave.

4.9 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes)

Aucun cas de surdosage n'a été observé lors des essais cliniques menés chez l'être humain. Des doses unitaires supérieures à 10 mg/kg de poids corporel n'ont pas été étudiées.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques (y compris le code ATC)

Code ATC :L01FD01

○ Mécanisme d'action

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par des cellules CHO (ovaire de hamster chinois), qui se lie sélectivement au domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Cet anticorps est une IgG₁ kappa qui contient des domaines hypervariables murins de la région variable.

Le proto-oncogène HER2 (ou c-erbB2) code pour une grande protéine monocaténaire transmembranaire de 185 kDa, semblable à un récepteur, structurellement apparentée au récepteur du facteur de croissance épidermique humain. Une surexpression de HER2 est observée dans 15% à 20% des cancers du sein primaires. Le taux global de positivité de HER2 (définie par IHC3+ ou IHC2+/FISH+) dans les cancers gastriques avancés, observé dans le cadre de la visite de sélection de l'étude BO18255, est de 15%. Lors de l'utilisation de la définition plus large dans laquelle IHC3+ ou FISH+ suffit pour affirmer la positivité HER2, ce taux est de 22,1%. L'amplification génique de HER2 entraîne une augmentation de l'expression de la protéine HER2 à la surface de ces cellules tumorales, allant de pair avec une forte activation de la protéine HER2.

○ Pharmacodynamique

Il ressort de certaines études que les patients atteints de cancer du sein qui présentent une tumeur surexprimant HER2 ont une durée de survie sans maladie plus courte que les patients présentant une tumeur ne surexprimant pas HER2.

Aussi bien les études *in vitro* que les essais chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibe la prolifération de cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. Le trastuzumab est un médiateur de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). Des données recueillies dans le cadre des études *in vitro* indiquent que l'ADCC induite par le trastuzumab s'exerce de préférence sur les cellules cancéreuses surexprimant HER2.

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

Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs surexpriment HER2 ou présentent une amplification génique de HER2. La surexpression de HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés (voir «Posologie/Mode d'emploi»). L'amplification génique de HER2 doit être mise en évidence par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou par hybridation *in situ* chromogénique (CISH) sur des fragments tumoraux fixés. Les patients peuvent bénéficier du traitement par Herceptin s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ à l'IHC, ou un résultat FISH ou CISH positif.

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

La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par IHC est la suivante:

Score d'intensité de coloration	Coloration	Evaluation 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 modérée à forte de toute la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales.	Positive

Le résultat du test FISH est généralement considéré comme positif lorsque 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 ou, si le nombre de copies du chromosome 17 n'est pas mesuré en tant que valeur témoin, lorsqu'il y a plus de 4 copies du gène HER2 par cellule tumorale.

Le résultat du test CISH est généralement considéré comme positif lorsqu'il y a plus de 5 copies du gène HER2 par noyau cellulaire dans plus de 50% des cellules tumorales.

Pour une information complète sur la performance et l'interprétation de ces tests, consulter les notices d'emballage de tests FISH et CISH certifiés.

Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2 dans le cancer métastatique de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique

Seule une méthode fiable et validée doit être utilisée pour la détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2. L'IHC est recommandée à titre de première modalité de test. Dans les cas où le statut d'amplification du gène de HER2 est également nécessaire, une méthode d'hybridation *in situ* à l'argent (SISH) ou FISH doit être utilisée. Afin d'obtenir des résultats exacts et reproductibles,

les analyses doivent être effectuées dans un laboratoire spécialisé, pouvant garantir la validation des méthodes de test. Pour une information complète sur la performance et l'interprétation de ces tests, consulter les notices d'emballage de tests FISH et SISH certifiés.

Dans l'étude ToGA, les patients dont les tumeurs étaient soit IHC3+ soit FISH positives étaient définis HER2-positifs et ont été inclus dans l'étude. En se basant sur les résultats de l'étude clinique, les effets bénéfiques étaient limités aux patients dont les surexpressions de protéine HER2 avaient les taux les plus élevés, définis par un IHC3+, ou IHC2+ et un résultat FISH positif.

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

Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients dont la tumeur présente une forte surexpression de HER2, c.-à-d. IHC3+ ou IHC2+ plus un résultat FISH ou SISH positif.

L'amplification du gène HER2 doit être détectée par hybridation in situ, p. ex. FISH ou SISH sur des fragments tumoraux fixés.

La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par IHC est la suivante:

Score	Coloration de l'échantillon chirurgical	Coloration de l'échantillon biopsique	Evaluation 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	Aucune coloration n'est observée ou une coloration membranaire n'est observée dans aucune cellule tumorale	Négative
1+	Une coloration faible ou à peine perceptible de la membrane est observée dans au moins 10% des cellules tumorales. Les cellules ne sont colorées que sur une partie de leur membrane	Un amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire faible ou à peine perceptible est observé indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Négative
2+	Une coloration membranaire complète ou basolatérale, faible à modérée, est observée dans au moins 10% des cellules tumorales	Un amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire faible à modérée, complète, basolatérale ou latérale, est observé indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Équivoque
3+	Une coloration membranaire complète, basolatérale ou latérale, forte, est observée dans au moins 10% des cellules tumorales	Un amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire forte, complète, basolatérale ou latérale, est observé indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Positive

En règle générale, le résultat du test FISH ou SISH est considéré comme positif 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.

Une expression de HER2 est retrouvée en majorité dans le sous-type histologique intestinal. À la différence du cancer du sein, la coloration par immunohistochimie est la plupart du temps incomplète dans le cancer de l'estomac.

HER2 peut être mis en évidence sous forme de molécule libre dans le plasma (*shedding*). Mais il n'y a pas de corrélation entre l'importance de l'expression de HER2 dans le plasma et l'évolution clinique. On ne dispose d'aucune donnée sur le «*shedding*» dans le cancer de l'estomac.

○ Efficacité clinique

Cancer du sein métastatique

Au cours des essais cliniques, Herceptin a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de cancer du sein métastatique dont les tumeurs surexprimaient HER2, et qui n'avaient pas répondu à une ou plusieurs chimiothérapies instaurées pour traiter leur maladie métastatique (Herceptin seul).

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

L'efficacité d'Herceptin en association avec le paclitaxel chez les patients n'ayant pas reçu d'anthracyclines à titre de traitement adjuvant n'a pas été étudiée. Néanmoins, l'association Herceptin plus docétaxel s'est avérée efficace chez tous les patients – qu'ils aient reçu ou non une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines.

La méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 pour déterminer l'éligibilité des patients dans l'étude pivot (Herceptin en monothérapie et Herceptin + paclitaxel) était la coloration immunohistochimique HER2 sur du matériel fixé provenant de biopsies tissulaires (tumeurs mammaires) utilisant les anticorps monoclonaux murins CB11 et 4D5. Le formol ou le liquide de Bouin ont été utilisés comme fixateurs des tissus. Pour les essais cliniques, cette technique a été conduite dans un laboratoire central utilisant une échelle de 0 à 3+. Les patients avec une coloration cotée 2+ ou 3+ ont été inclus tandis que ceux avec une coloration cotée 0 ou 1+ ont été exclus. Plus de 70% des patients inclus présentaient une surexpression cotée 3+. Les données suggèrent que le bénéfice thérapeutique a été supérieur chez les patients présentant une surexpression plus marquée de HER2 (3+).

L'immunohistochimie a constitué la principale méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 dans l'étude pivot portant sur le traitement par le docétaxel administré seul ou en association avec Herceptin. Un test FISH a été utilisé chez une minorité de patients. Dans cette étude, 87% des patients inclus présentaient une surexpression cotée 3+ (IHC) et 95% des patients présentaient un IHC3+ et/ou un FISH positifs.

Traitement combiné associant Herceptin et paclitaxel ou docétaxel

Les données d'efficacité recueillies à partir des études en monothérapie et en association (avec le paclitaxel ou le docétaxel) sont résumées dans le tableau suivant:

Paramètre	Association				Monothérapie
	Herceptin plus paclitaxel ¹ n=68	Paclitaxel ¹ n=77	Herceptin plus docétaxel ² n=92	Docétaxel ² n=94	Herceptin ¹ n=172
Durée médiane de la réponse (mois) (intervalle de confiance à 95%)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)	9,1 (5,6–10,3)
TTP médian (mois) (intervalle de confiance à 95%)	7,1 (6,2–12,0)	3,0 (2,0–4,4)	11,7 (9,2–13,5)	6,1 (5,4–7,2)	3,2 (2,6–3,5)
Durée médiane de survie (mois) (intervalle de confiance à 95%)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,7 (19,1–30,8)	16,4 (12,3–n.e.)
Taux de réponse (%) (intervalle de confiance à 95%)	49% (36–61)	17% (9–27)	61% (50–71)	34% (25–45)	18% (13–25)

TTP = Time To Progression (délai jusqu'à progression); «n.e.» indique que la valeur n'a pas pu être estimée ou n'a pas encore été atteinte.

¹ Sous-groupe de patients présentant une surexpression cotée 3+ (IHC)

² Population en intention de traiter

Traitement combiné associant Herceptin et anastrozole

Herceptin a été étudié en association avec l'anastrozole, en traitement de première intention chez des patientes postménopausées présentant un cancer du sein métastatique surexprimant le HER2 avec récepteurs hormonaux positifs (p. ex. récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou récepteurs à la progestérone (RP) positifs), mais qui n'avaient pas encore reçu de chimiothérapie pour leur affection métastatique. Les patients présentant des métastases cérébrales ont également été exclus. La survie sans progression de la maladie a été significativement prolongée dans le groupe sous Herceptin et anastrozole par rapport au groupe sous anastrozole seul (4,8 mois versus 2,4 mois, $p=0,0016$). En outre, les paramètres suivants ont été significativement améliorés par l'administration d'Herceptin: taux de réponse globale (16,5% versus 6,7%), taux de bénéfice clinique (*Clinical-Benefit-Rate*, 42,7% versus 27,9%) et temps jusqu'à la progression de la maladie (4,8 mois versus 2,4 mois). Aucune différence n'a pu être identifiée entre les deux groupes en ce qui concerne le temps jusqu'à l'apparition de la réponse ainsi que la durée de la réponse. En moyenne, le temps de survie total a été prolongé de 4,6 mois dans le groupe de patients sous traitement combiné. La différence n'était cependant pas statistiquement significative. Dans ce contexte, il faut néanmoins tenir compte du fait que le traitement a été changé (crossover) chez plus de la moitié des patients du groupe sous monothérapie par l'anastrozole, au bénéfice d'une thérapie incluant Herceptin après progression de la maladie. 52% des patients qui avaient reçu Herceptin et de l'anastrozole ont survécu au moins 2 ans en comparaison aux 45% des patients qui n'avaient reçu que de l'anastrozole au début du traitement (différence statistiquement non significative).

Cancer du sein au stade précoce

Pour le traitement adjuvant, Herceptin a été testé dans le cadre de quatre études multicentriques randomisées de phase III:

L'étude BO16348 (HERA) avait pour but de comparer un traitement par Herceptin toutes les 3 semaines (durant 1 et 2 ans) à une observation chez des patients atteints de cancer du sein HER2-positif au stade précoce. Avant l'administration d'Herceptin, les patients avaient subi une intervention chirurgicale, reçu une chimiothérapie validée et (si appropriée) une radiothérapie. Le traitement d'Herceptin sur 2 ans a par ailleurs été comparé au même traitement sur un an. Les patients affectés au groupe sous traitement par Herceptin ont reçu une dose initiale de 8 mg/kg de poids corporel, puis une dose de 6 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines pendant un ou deux ans.

Dans l'étude BO16348 (HERA), les cancers du sein HER2-positifs au stade précoce étaient limités aux adénocarcinomes primitifs du sein, invasifs et opérables, avec ganglions axillaires positifs ou avec ganglions axillaires négatifs et tumeur d'un diamètre d'au moins 1 cm.

Les résultats enregistrés dans l'étude BO16348 (HERA) en termes d'efficacité sont résumés dans le tableau ci-après:

Résultats obtenus en termes d'efficacité d'Herceptin (étude BO16348/HERA) (traitement durant 1 an) versus non-traitement: résultats lors du suivi médian à 12 mois* et à 8 ans**

Paramètre	Suivi médian 12 mois		Suivi médian 8 ans	
	Pas d'Herceptin, uniquement suivi n=1693	Herceptin, 1 an n=1693	Pas d'Herceptin, uniquement suivi n=1697***	Herceptin, 1 an n=1702****
Survie sans maladie				
- Nombre de patients avec événement	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Nombre de patients sans événement	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Valeur de p vs suivi	<0,0001		<0,0001	
Hazard Ratio vs observation	0,54		0,76	
Survie sans récurrence				
- Nombre de patients avec événement	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Nombre de patients sans événement	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
Valeur de p vs suivi	<0,0001		<0,0001	
Hazard Ratio vs observation	0,51		0,73	
Survie sans atteinte d'autres organes				
- Nombre de patients avec événement	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)

- Nombre de patients sans événement	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
Valeur de p vs suivi	<0,0001		<0,0001	
Hazard Ratio vs suivi	0,50		0,76	
Taux de 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	1653 (97,65%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
Valeur de p vs suivi	0,24		0,0005	
Hazard Ratio vs suivi	0,75		0,76	

* Le critère co-primaire survie sans maladie à un an versus observation se situait dans les limites statistiques prédéfinies.

** Analyse finale (y compris 52% des patients du groupe observationnel ayant passé au groupe Herceptin).

*** Il existe une discrétance dans la taille de l'échantillon total, dans la mesure où un petit groupe de patients a été randomisé après l'échéance du suivi médian de 12 mois.

Dans l'analyse intermédiaire, les résultats de l'efficacité ont dépassé les limites statistiques prédéfinies dans le protocole pour la comparaison du traitement d'un an d'Herceptin versus observation. A l'issue d'une période de suivi médian de 12 mois, le Hazard Ratio (HR) pour la survie sans maladie était de 0,54 (IC à 95% 0,44, 0,67), ce qui indique un bénéfice absolu de 7,6 points de pourcentage (85,8% vs 78,2%) au niveau de la survie sans maladie après deux ans en faveur du groupe Herceptin.

Une analyse finale réalisée à la fin d'une période de suivi médian de 8 ans a montré que le traitement d'Herceptin durant un an diminue de 24% le risque par rapport au groupe purement observationnel (HR=0,76, IC 95% 0,67, 0,86). Ceci représente un bénéfice absolu de 6,4 points de pourcentage au niveau de la survie sans maladie après 8 ans en faveur du groupe sous Herceptin (traitement d'un an).

Cette analyse finale a montré que le prolongement de la durée de traitement d'Herceptin à deux ans n'apporte pas d'avantage par rapport au traitement d'un an [HR de la survie sans maladie dans le but de traiter la population (intent to treat, ITT) durant 2 ans vs 1 an = 0,99 (IC à 95%: 0,87, 1,13), valeur de p = 0,90 et HR de la survie globale = 0,98 (0,83, 1,15); valeur de p = 0,78]. Le taux de dysfonction cardiaque asymptomatique était augmenté dans le groupe traité durant 2 ans (8,1% vs 4,6% dans le groupe traité durant un an). Dans le groupe traité durant 2 ans, davantage de patients ont présenté au moins un événement indésirable de grade 3 ou de grade 4 (20,4%) par rapport au groupe traité durant un an (16,3%).

Les études NCCTG N9831 et NSAPB B-31, qui ont fait l'objet d'une analyse commune, ont été conçues pour examiner le bénéfice clinique du traitement associant Herceptin (H) et paclitaxel (P) après une chimiothérapie à base d'AC (doxorubicine plus cyclophosphamide). L'étude NCCTG N9831 a évalué en outre l'ajout de façon séquentielle d'Herceptin à une chimiothérapie par AC/paclitaxel chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif au stade précoce après chirurgie.

Dans l'analyse commune des études NCCTG N9831 et NSAPB B-31, les cancers du sein au stade précoce étaient limités aux femmes présentant des tumeurs à haut risque opérables, définies comme des cancers HER2-positifs avec ganglions axillaires positifs, ou des cancers HER2-positifs avec ganglions axillaires négatifs et la présence de facteurs de risque élevés (taille de la tumeur >1 cm et RE négatifs ou taille de la tumeur >2 cm quel que soit le statut hormonal).

Herceptin a été administré en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie à base d'AC. Le paclitaxel a été administré comme suit:

- paclitaxel intraveineux - 80 mg/m² sous forme de perfusion i.v. continue, administrés toutes les semaines pendant 12 semaines

ou

- paclitaxel intraveineux - 175 mg/m² sous forme de perfusion i.v. continue, administrés toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 1 de chaque cycle).

Dans les études NCCTG 9831 et NSABP B-31, Herceptin i.v. a été administré toutes les semaines avec la chimiothérapie: dose initiale de 4 mg/kg de poids corporel en perfusion de 90 minutes, suivie de 2 mg/kg de poids corporel en perfusion de 30 minutes. Le traitement par Herceptin a été poursuivi pendant 1 an à partir de la première administration.

Au moment de l'analyse intermédiaire, la durée médiane du suivi était de 1,8 an pour le bras AC→P et de 2,0 ans pour le bras AC→PH.

Résumé des résultats en termes d'efficacité de l'analyse commune des études NCCTG 9831 et NSABP B-31 au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie*

Paramètre	AC→P n=1679	AC→P+H n=1672	Valeur de p	Hazard ratio
Survie sans maladie				
- Patients avec événement	261 (15,5%)	133 (8,0%)	<0,0001	0,48 (0,39–0,59)
- Patients sans événement	1418 (84,5%)	1539 (92,0%)		
Récidive				
- Patients avec événement	235 (14,0%)	117 (7,0%)	<0,0001	0,47 (0,37–0,58)
- Patients sans événement	1444 (86,0%)	1555 (93,0%)		
Récidive à distance (métastases)				
- Patients avec événement	193 (11,5%)	96 (5,7%)	<0,0001	0,47 (0,37–0,60)
- Patients sans événement	1486 (88,5%)	1576 (94,3%)		
Survie globale				
- Patients avec événement	92 (5,5%)	62 (3,7%)	0,014	0,67 (0,48–0,92)
- Patients sans événement	1587 (94,5%)	1610 (96,3%)		

* Pour une durée médiane de suivi de 1,8 an chez les patients du bras AC→P et de 2,0 ans chez les patients du bras AC→PH.

** La valeur de p pour la survie globale n'a pas dépassé le seuil statistique prédéfini pour la comparaison entre AC→PH et AC→P.

En ce qui concerne le critère principal, la survie sans maladie, l'ajout d'Herceptin à une chimiothérapie par le paclitaxel a entraîné une diminution du risque de récurrence de la maladie de 52%. En ce qui concerne le taux de survie à 3 ans sans maladie, le hazard ratio se traduit par un bénéfice absolu de 11,8 points de pourcentage (87,2% vs 75,4%) en faveur du bras AC→PH (Herceptin).

L'analyse finale de la survie globale, programmée à l'avance et effectuée dans le cadre de l'analyse commune des études NSABP B-31 et NCCTG N9831, a été réalisée après la survenue de 707 cas de décès (durée médiane de suivi de 8,3 ans dans le groupe AC→PH). Le traitement par AC→PH a entraîné un allongement statistiquement significatif de la survie globale par rapport au traitement par AC→P (HR stratifié = 0,64; IC à 95% [0,55, 0,74]; valeur de p du test du Log-Rank <0,0001). Après 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; ceci correspond à un bénéfice absolu de 7,4% (IC à 95% 4,9%, 10,0%).

L'étude BCIRG 006 a évalué Herceptin soit en association avec le docétaxel après une chimiothérapie à base d'AC, soit en association avec le docétaxel et le carboplatine, chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif au stade précoce après intervention chirurgicale.

Dans l'étude BCIRG 006, les cancers du sein HER2-positifs au stade précoce étaient limités soit aux patients présentant des ganglions positifs, soit aux patients présentant des ganglions négatifs et à risque élevé, définis comme une atteinte ganglionnaire négative (pN0) et au moins 1 des facteurs suivants: taille de la tumeur >2 cm, récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone négatifs, grade histologique et/ou nucléaire 2-3 ou âge <35 ans.

Dans l'étude BCIRG 006, Herceptin a été administré soit en association avec le docétaxel après une chimiothérapie à base d'AC (AC-DH), soit en association avec le docétaxel et le carboplatine (DCarBH).

Le docétaxel a été administré comme suit:

- docétaxel intraveineux - 100 mg/m² sous forme de perfusion i.v. sur 1 heure, administrés toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 2 du cycle 1 de docétaxel, puis jour 1 de chaque cycle suivant)

ou

- docétaxel intraveineux - 75 mg/m² sous forme de perfusion i.v. sur 1 heure, administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (jour 2 du cycle 1, puis jour 1 de chaque cycle suivant),

suivis de carboplatine – pour une AUC cible de 6 mg/ml/min sous forme de perfusion i.v. sur 30-60 minutes, administrés toutes les 3 semaines pendant au total 6 cycles.

Herceptin i.v. a été administré toutes les semaines avec la chimiothérapie: dose initiale de 4 mg/kg de poids corporel en perfusion de 90 minutes, suivie de 2 mg/kg de poids corporel en perfusion de 30 minutes. À la fin de la chimiothérapie, Herceptin a été administré toutes les 3 semaines (dose initiale de 8 mg/kg de poids corporel en perfusion de 90 minutes, suivie de 6 mg/kg de poids corporel en perfusion de 30 minutes). Le traitement par Herceptin a été poursuivi pendant 1 an à partir de la première administration.

La durée médiane du suivi a été de 2,9 ans dans le bras AC→D et de 3,0 ans dans le bras AC→DH ainsi que dans le bras DCarbH.

Les résultats en termes d'efficacité de l'étude BCIRG 006 sont résumés dans les tableaux suivants:

Résumé des analyses d'efficacité AC→D versus AC→DH (étude BCIRG 006)

Paramètre	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Valeur de p vs AC→D (Log-Rank)	Hazard ratio vs AC→D (IC à 95%)
Survie sans maladie				
- Nombre de patients avec événement	195 (18,2%)	134 (12,5%)	<0,0001	0,61 (0,49–0,77)
- Nombre de patients sans événement	878 (81,8%)	940 (87,5%)		
Métastases à distance				
- Nombre de patients avec événement	144 (13,4%)	95 (8,8%)	<0,0001	0,59 (0,46–0,77)
- Nombre de patients sans événement	929 (86,6%)	979 (91,2%)		
Décès (événement ayant un impact sur la survie globale)				
- Nombre de patients avec événement	80 (7,5%)	49 (4,6%)	0,0024	0,58 (0,40–0,83)
- Nombre de patients sans événement	993 (92,5%)	1025 (95,4%)		

AC→D = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel; AC→DH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel plus Herceptin; IC = intervalle de confiance

Résumé des analyses d'efficacité AC→D versus DCarbH (étude BCIRG 006)

Paramètre	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1075)	Valeur de p vs AC→D (Log-Rank)	Hazard ratio vs AC→D (IC à 95%)
Survie sans maladie				
- Nombre de patients avec événement	195 (18,2%)	145 (13,5%)	0,0003	0,67 (0,54–0,83)
- Nombre de patients sans événement	878 (81,8%)	930 (86,5%)		
Métastases à distance				
- Nombre de patients avec événement	144 (13,4%)	103 (9,6%)	0,0008	0,65 (0,50–0,84)
- Nombre de patients sans événement	929 (86,6%)	972 (90,4%)		

Décès (événement ayant un impact sur la survie globale)				
- Nombre de patients avec événement	80 (7,5%)	56 (5,2%)	0,0182	0,66 (0,47–0,93)
- Nombre de patients sans événement	993 (92,5%)	1019 (94,8%)		

AC→D = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivis de docétaxel; DCarbH = docétaxel, carboplatine et Herceptin; IC = intervalle de confiance

En ce qui concerne le critère principal, la survie sans maladie, le hazard ratio de l'étude BCIRG 006 se traduit par un bénéfice absolu en termes de survie à 3 ans sans maladie de 5,8 points de pourcentage (86,7 vs 80,9%) en faveur du bras AC→DH (Herceptin) et de 4,6 points de pourcentage (85,5 vs 80,9%) en faveur du bras DCarbH (Herceptin) par rapport à AC→D.

En ce qui concerne le critère secondaire, la survie globale, le traitement par AC→DH a diminué le risque de mortalité de 42% par rapport à AC→D; chez les patients traités par DCarbH, le risque de mortalité a diminué de 34% par rapport à AC→D.

Dans l'étude BCIRG 006, 213 des 1075 patients du bras DCarbH, 221 des 1074 patients du bras AC→DH et 217 des 1073 patients du bras AC→D ont eu un indice de Karnofsky ≤90 (soit 80 soit 90). Aucun bénéfice en terme de survie sans maladie n'a été constaté dans ce sous-groupe de patients (hazard ratio = 1,16, IC à 95% [0,73, 1,83] pour DCarbH vs AC→D; hazard ratio 0,97, IC à 95% [0,60, 1,55] pour AC→DH vs AC→D).

Traitement néoadjuvant/adjuvant

Dans l'étude MO16432 (NOAH), l'administration d'Herceptin a été évaluée en association avec 10 cycles au total de chimiothérapie néoadjuvante comprenant non seulement une anthracycline mais aussi un taxane (doxorubicine (A) et paclitaxel (P) plus Herceptin (H), suivis de P+H, suivis de cyclophosphamide/méthotrexate/fluorouracile (CMF) plus H, suivis d'un traitement adjuvant par Herceptin jusqu'à une durée totale de traitement d'un an) chez des patients atteints d'un cancer du sein nouvellement diagnostiqué, localement avancé (stade III) ou inflammatoire, HER2-positif.

La durée médiane du suivi dans le bras Herceptin a été de 3,8 ans. La réponse pathologique complète est définie comme l'absence de toute tumeur invasive à la fois dans les seins et les ganglions axillaires.

Paramètre	Chimiothérapie + Herceptin (n=115)	Chimiothérapie seule (n=116)	
Survie sans événement			<i>Hazard-Ratio</i> (IC à 95%)
Nombre de patients avec un événement	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Total des rémissions pathologiques complètes (IC à 95%)	40% (31,0, 49,6)	20.7% (13,7, 29,2)	p=0,0014

Concernant le critère d'évaluation principal, la survie sans événement, l'ajout d'Herceptin à la chimiothérapie néoadjuvante suivi d'un traitement adjuvant par Herceptin pendant une durée totale de 52 semaines a entraîné une réduction du risque de récurrence/progression de la maladie de 35% (Hazard Ratio: 0,65 [IC à 95%: 0,44, 0,96]; p <0,0275). Après 3 ans, 65% des patients du bras Herceptin et 52% des patients du bras témoin étaient sans événement, ce qui reflète une amélioration de 13% en faveur du bras Herceptin.

Métastases cérébrales

Dans l'étude HERA, il a été constaté, en ce qui concerne la localisation des premières récurrences, une différence de 0,3% pour ce qui est des métastases du SNC dans le groupe Herceptin (1,2% des patients contre 0,9% des patients du groupe témoin). Au total, l'incidence des métastases SNC (premières

récidives et récidives suivantes) a cependant été semblable dans les deux groupes (23 patients dans le groupe sous observation et 25 dans le groupe sous Herceptin). Cela signifie que, selon toute probabilité, les micrométastases du SNC étaient, à la fin de la chimiothérapie adjuvante, à peu près aussi fréquentes dans les deux groupes thérapeutiques.

Selon l'évaluation commune des études NCCTG N9831 et NSAPB B-31, des métastases cérébrales isolées ont été, en tant que premier événement, plus fréquentes dans le groupe Herceptin que dans le groupe témoin (21 contre 11 dans l'étude B-31 et 12 contre 4 dans l'étude N9831). Les patients de l'étude B-31 ayant présenté une première fois des métastases à distance ont été suivis en vue du recensement d'autres récidives. Dans cette étude, des métastases cérébrales, en tant que premier événement ou qu'événement réitéré, ont été diagnostiquées au total chez 28 patients du groupe Herceptin et 35 patients du groupe témoin (hazard ratio: 0,79; p=0,35).

Ainsi, l'incidence des métastases cérébrales dans le groupe Herceptin n'a pas été plus élevée que dans le groupe témoin. La différence de fréquence en ce qui concerne la survenue de métastases cérébrales en tant que premier événement chez les patients du groupe témoin peut vraisemblablement être attribuée à une rechute plus précoce dans un autre système organique.

Adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique

Les résultats d'efficacité de l'étude BO18255 sont résumés dans le tableau suivant. Les patients ayant participé à l'étude n'avaient pas encore reçu de traitement pour leur adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique. Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Au moment de l'analyse, au total 349 patients randomisés étaient décédés: 182 patients (62,8%) dans le bras témoin et 167 patients (56,8%) dans le bras traité. La majorité des décès était due à des événements liés au cancer sous-jacent.

La survie globale a été significativement meilleure dans le bras Herceptin + capécitabine/5-FU et cisplatine, que dans le bras capécitabine/5-FU et cisplatine (p=0,0046, test du LogRank). La survie moyenne a été de 11,1 mois avec le traitement capécitabine/5-FU et cisplatine et de 13,8 mois avec Herceptin + capécitabine/5-FU et cisplatine. Les patients du bras Herceptin ont présenté une réduction du risque de mortalité de 26% par rapport aux patients du bras capécitabine/5-FU (*Hazard-Ratio* [HR] 0,74, IC à 95% [0,60, 0,91]).

Des analyses de sous-groupes réalisées à posteriori ont indiqué que les effets thérapeutiques étaient plus marqués lorsque les tumeurs traitées présentaient des concentrations élevées de protéine HER2 (IHC 2+/FISH+ et IHC 3+/indépendamment du statut FISH). La survie globale médiane du groupe exprimant le plus fortement HER2 a été de 11,8 mois contre 16 mois, HR 0,65 (IC à 95% 0,51, 0,83) et la survie moyenne sans progression a été de 5,5 mois contre 7,6 mois, HR 0,64 (IC à 95% 0,51, 0,79) pour capécitabine/5-FU et cisplatine et pour Herceptin + capécitabine/5-FU et cisplatine.

Résumé des données d'efficacité (étude BO18255)

Population/Paramètres	FP n=290	H+FP n=294	HR (IC à 95%)	Valeur de p
Population totale				
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
Taux de réponse global, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22-2,38)	0,0017
IHC3+ (n=287)				
Survie globale médiane (en mois)	12,5	17,9	0,59 (0,43-0,81)	n.a. ^b
Survie sans progression médiane (en mois)	5,7%	8,4%	0,59 (0,45-0,78)	n.a. ^b
IHC2+ et FISH+ (n=159)				
Survie globale médiane (en mois)	10,8	12,3	0,75 (0,51-1,11)	n.a. ^b
Survie sans progression médiane (en mois)	5,0	5,7	0,73 (0,53-1,03)	n.a. ^b
Cancer de l'estomac				
Survie globale médiane (en mois)	11,1	14,6	0,76 (0,60-0,96)	n.a. ^b
Survie sans progression médiane (en mois)	5,4	6,3	0,73 (0,60-0,90)	n.a. ^b
Jonction œso-gastrique				
Survie globale médiane (en mois)	8,6	10,9	0,67 (0,42-1,08)	n.a. ^b
Survie sans progression médiane (en mois)	5,6	7,6	0,61 (0,40-0,93)	n.a. ^b

FP: Fluoropyrimidine/cisplatine

H+FP: Fluoropyrimidine/cisplatine + Herceptin

^a Odds-Ratio

^b Les valeurs de p ne sont pas mentionnées pour les sous-groupes, la puissance étant insuffisante pour mettre en évidence des différences entre les bras de l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du trastuzumab a été définie dans une analyse de modèle de la pharmacocinétique de population à partir de la consultation des données poolées de 1582 sujets issus de 18 études de phase I, II et III, ayant reçu Herceptin par voie intraveineuse.

Absorption

Non applicable.

Distribution

Les tableaux suivants présentent les pronostics d'exposition pharmacocinétiques prédits pour les populations concernées (avec les 5^{ème} - 95^{ème} percentiles) et les valeurs des paramètres pharmacocinétiques en cas de concentrations cliniquement significatives (C_{max} et C_{min}) pour les patients présentant un cancer du sein et pour les patients présentant un AGC, ayant été traités avec les schémas posologiques autorisés administrés sur un mode hebdomadaire et toutes les 3 semaines.

Pronostics d'exposition pharmacocinétiques prédits au cycle 1 pour les populations concernées (avec médiane 5^{ème} - 95^{ème} percentiles) pour le schéma thérapeutique intraveineux chez les patients présentant un cancer du sein et les patients présentant un AGC

Posologie	Type de tumeur primitive	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.jour/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les 3 semaines	MBC/EBC	1195	29,4 (5,8–59,5)	178 (117–291)	1373 (736–2245)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg hebdomadaire	MBC/EBC	1195	37,7 (12,3–70,9)	88,3 (58–144)	1066 (586–1754)

Pronostics d'exposition pharmacocinétiques prédits à l'état d'équilibre pour les populations concernées (avec 5^{ème} - 95^{ème} percentiles) pour le schéma thérapeutique intraveineux chez les patients présentant un cancer du sein et les patients présentant un AGC

Posologie	Type de tumeur primitive	N	C _{min,ss} (µg/ml)	C _{max,ss} (µg/ml)	AUC _{ss} (µg.jour/ml)	Intervalle pour atteindre l'état d'équilibre (semaine)	Fourchette de clearance totale à l'état d'équilibre (l/jour)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les 3 semaines	MBC/EBC	1195	47,4 (5–115)	179 (107–309)	1794 (673–3618)	12	0,173–0,283
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9	0,189–0,337
4 mg/kg + 2 mg/kg hebdomadaire	MBC/EBC	1195	66,1 (14,9–142)	109 (51,0–209)	1765 (647–3578)	12	0,201–0,244

Métabolisme

Non applicable.

Élimination

Élimination complète du trastuzumab: La période d'élimination du trastuzumab a été évaluée en utilisant le modèle pharmacocinétique de population correspondant après administration intraveineuse et sous-cutanée. Les résultats de ces simulations suggèrent que les concentrations sériques de trastuzumab sont < 1 µg/ml chez au moins 95% des patients 7 mois après la dernière dose (env. 3% de la C_{min,ss} prédite pour la population correspondante, et env. 97% de l'élimination complète).

Antigène HER2 circulant

Cancer du sein: des concentrations mesurables du domaine extracellulaire circulant du récepteur HER2 («shed antigen») ont été décelées dans le sérum de 64% des patients atteints de cancer du sein avec surexpression de HER2 (jusqu'à 1880 ng/ml; médiane = 11 ng/ml). Les patients dont les taux initiaux d'antigène HER2 circulant étaient plus élevés avaient des concentrations sériques minimales plutôt faibles de trastuzumab. Lors d'une administration hebdomadaire, la plupart des patients ayant des taux élevés d'antigène circulant ont obtenu les concentrations sériques souhaitées de trastuzumab jusqu'à la 6^e semaine. Aucun rapport significatif n'a été retrouvé entre le taux initial de l'antigène circulant et l'efficacité clinique.

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne les quantités d'antigène HER2 circulant chez les patients atteints de cancer de l'estomac ou de cancer de la jonction œso-gastrique.

Linéarité/non-linéarité

Un modèle à deux compartiments, avec une élimination parallèle linéaire et non linéaire à partir du compartiment central, reflétait le profil concentration-temps du trastuzumab. En raison de l'élimination non linéaire, la clearance totale s'élevait lorsque les concentrations diminuaient. En cas de cancer du sein (MBC/EBC), la clearance linéaire était de 0,127 l/jour et de 0,176 l/jour en cas d'AGC. La vitesse maximale d'élimination (V_{max}) était de 8,81 mg/j en cas d'élimination non linéaire, et la constance de Michaelis-Menten (K_m) était de 8,92 mg/l. Le volume dans le compartiment central était de 2,62 l chez les patients présentant un cancer du sein et de 3,63 l chez les patients présentant un AGC.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Aucune étude pharmacocinétique détaillée n'a été effectuée chez les patients avec insuffisance hépatique.

Troubles de la fonction rénale

Aucune étude pharmacocinétique détaillée n'a été effectuée chez les patients avec insuffisance rénale. Dans une analyse pharmacocinétique de population, il a été démontré qu'une insuffisance rénale n'affectait pas la cinétique du trastuzumab.

La cinétique pharmacologique du trastuzumab n'a pas été affectée par la créatinine sérique.

Patients âgés

Aucune étude pharmacocinétique détaillée n'a été effectuée chez les patients âgés.

L'âge des patients n'a eu aucune influence sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

○ Pharmacologie de sécurité/Toxicité à long terme (ou toxicité en cas d'administration répétée)

Le trastuzumab a été bien toléré par des souris (espèce ne liant pas l'anticorps) et des singes cynomolgus (espèce liant l'anticorps) dans des études de toxicité à dose unique ou à doses multiples d'une durée allant jusqu'à 6 mois. Aucun signe de toxicité aiguë ou chronique n'a été identifié.

Deux études de toxicité non cliniques pour déterminer les effets cardiotoxiques d'Herceptin ont été réalisées avec des macaques crabiers (singes cynomolgus).

Les effets d'Herceptin ont été étudiés chez des animaux souffrant de lésions cardiaques manifestes provoquées par le traitement antérieur par la doxorubicine. Après la fin du traitement par Herceptin, aucune modification de paramètres évoquant une nécrose des cellules myocardiques n'a été révélée. Les résultats ont montré des modifications au niveau d'un paramètre, la distance entre le point E de coaptation de la valve mitrale et le septum (EPSS), mais non au niveau de deux autres paramètres, la fraction de raccourcissement (FS) et le raccourcissement circonférentiel des fibres (Vcf), qui auraient évoqué un trouble de la fonction cardiaque.

Dans une étude, les effets indésirables du traitement associant doxorubicine et Herceptin sur la fonction cardiaque ainsi que sur les érythrocytes et les leucocytes ont été comparés à ces mêmes effets lors de la monothérapie par chacun de ces deux médicaments. Les effets indésirables du traitement combiné étaient d'un degré de sévérité un peu plus élevé et d'une durée plus longue que ceux de la monothérapie par la doxorubicine. La monothérapie par Herceptin n'a entraîné aucun effet indésirable.

○ Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène d'Herceptin.

○ Toxicité sur la reproduction

Des études de reproduction réalisées chez des singes cynomolgus avec des doses jusqu'à 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg d'Herceptin utilisée chez l'être humain n'ont montré aucun signe de diminution de la fertilité féminine. L'influence sur la fécondité des animaux mâles n'a pas été étudiée. Des études sur la tératogénicité, la toxicité en fin de gestation et le passage transplacentaire n'ont fourni aucun indice de toxicité sur la reproduction.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Herceptin et les poches à perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène ou en polypropylène.

L'utilisation de solutions de glucose (5%) est prohibée, celles-ci entraînant l'agrégation de la protéine.

Aucune étude de tolérance n'ayant été effectuée, Herceptin ne doit pas être mélangé ni dilué avec d'autres médicaments.

6.2 Durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Stabilité après ouverture

Stabilité de la solution à diluer reconstituée

La stabilité physique et chimique de la solution à diluer reconstituée avec l'eau stérile pour préparations injectables a été démontrée jusqu'à 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Pour des raisons microbiologiques, la solution à diluer reconstituée doit être diluée immédiatement dans la solution pour perfusion. Dans le cas contraire, les durées et les conditions de conservation de la solution prête à l'emploi avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2° C et 8° C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Ne pas congeler la solution à diluer reconstituée.

Stabilité de la solution pour perfusion d'Herceptin 150 mg prête à l'emploi

La stabilité physique et chimique de la solution pour perfusion d'Herceptin prête à l'emploi (diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9%) est démontrée jusqu'à 30 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 24 heures à température ambiante (≤ 30 °C).

Pour des raisons microbiologiques, la solution pour perfusion d'Herceptin doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation de la solution pour perfusion avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution et la dilution ont été réalisées dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.3 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (2-8 °C).

Conserver hors de portée des enfants.

6.4 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I de 15 ml avec bouchon en caoutchouc et capsule en aluminium, boîte de 1.

6.5 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Remarques concernant l'élimination :

À la fin du traitement ou après l'expiration, rapporter le médicament non utilisé, dans son emballage d'origine, à la personne qui l'a délivré (médecin ou pharmacien) en vue de son élimination conforme.

Remarques concernant la manipulation

Instructions concernant la manipulation des flacons d'Herceptin 150 mg pour injection unique

Préparation en vue de l'utilisation:

Le contenu du flacon d'Herceptin est reconstitué avec 7,2 ml d'eau stérile pour préparations injectables (non fournie). Ne pas utiliser d'autres agents de reconstitution. On obtient ainsi une solution de 7,4 ml pour administration unique, à 21 mg de trastuzumab par ml et de pH 6,0 environ.

Pendant la reconstitution d'Herceptin et la dilution pour l'obtention de la solution pour perfusion, il convient d'éviter toute secousse et toute formation excessive de mousse afin de prévenir d'éventuels précipités qui réduiraient la quantité dissoute d'Herceptin. Éviter également de pousser trop rapidement le piston d'une seringue.

Instructions pour la reconstitution:

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 7,2 ml d'eau stérile pour préparations injectables sur le lyophilisat d'Herceptin pour solution à diluer pour perfusion contenu dans le flacon.

2. Faire tourner doucement le flacon. NE PAS SECOUER!

Il n'est pas rare qu'une légère couche de mousse se forme pendant le processus de reconstitution. Aussi convient-il de laisser reposer le flacon pendant environ 5 minutes après la reconstitution. La solution ne devrait ensuite quasiment pas contenir de particules visibles.

La préparation reconstituée se présente sous forme d'une solution limpide, incolore à jaunâtre.

Dilution de la solution reconstituée

Le volume de solution reconstituée nécessaire au traitement du patient concerné est déterminé de la façon suivante:

• sur la base d'une dose initiale de 4 mg de trastuzumab/kg de poids corporel et de doses de 2 mg de trastuzumab/kg de poids corporel administrées toutes les semaines:

Volume (ml) = $\frac{\text{poids corporel (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg pour la dose initiale ou 2 mg/kg pour les doses ultérieures)}}{21 \text{ (mg/ml, concentration de la solution reconstituée)}}$

• sur la base d'une dose initiale de 8 mg de trastuzumab/kg de poids corporel et de doses ultérieures de 6 mg de trastuzumab/kg de poids corporel administrées toutes les 3 semaines:

Volume (ml) = $\frac{\text{poids corporel (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg pour la dose initiale ou 6 mg/kg pour les doses ultérieures)}}{21 \text{ (mg/ml, concentration de la solution reconstituée)}}$

Le volume approprié de solution reconstituée doit être prélevé du flacon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles et introduit dans une poche à perfusion contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Ne pas utiliser de solutions de glucose (5%) (voir «Remarques particulières: Incompatibilités»). La poche doit être retournée avec précaution pour éviter la formation de mousse lors du mélange de la solution.

Lors de la préparation de la solution à diluer et de la solution pour perfusion prête à l'emploi, il convient de toujours assurer la stérilité des solutions.

Il convient de vérifier visuellement, avant leur administration, que les médicaments à usage parentéral ne présentent pas de particules en suspension ou de coloration.

Une fois préparée, la perfusion doit être utilisée immédiatement. Si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques, elle peut être conservée au réfrigérateur à 2-8 °C pendant 24 heures.

Mise à jour de l'information

Avril 2023

Références

RCP Suisse du 23/02/2022

AMM N° 529R1/18DMP/2/1/NRQ du 25/12/2018