

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

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

Kadcyla® 160 mg, poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion.

Kadcyla® 100 mg, poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion.

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

Substance active : Trastuzumab Emtansine

Excipients : Saccharose, Acide succinique, Hydroxyde de sodium, Polysorbate 20 (produit à partir de maïs génétiquement modifié).

3. Formes pharmaceutiques et présentation

Kadcyla® 160 mg, poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion en flacon en verre de type I muni d'un bouchon en élastomère butyle recouvert d'un film de fluororésine et scellé avec une capsule en aluminium avec opercule en plastique, boîte de 1 flacon de 20 ml.

Kadcyla® 100 mg, poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion en flacon en verre de type I muni d'un bouchon en élastomère butyle recouvert d'un film de fluororésine et scellé avec une capsule en aluminium avec opercule en plastique, boîte de 1 flacon de 15 ml.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein métastatique (*metastatic breast cancer*, MBC)

Kadcyla est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif, inopérable, localement avancé ou métastatique et prétraités par le trastuzumab et un taxane.

Cancer du sein précoce (*early breast cancer*, EBC)

Kadcyla est indiqué en monothérapie pour le traitement adjuvant de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif au stade précoce qui, après une chimiothérapie préopératoire contenant un taxane en combinaison avec au moins le trastuzumab en tant que traitement HER2, présentent une maladie résiduelle dans le sein et/ou les ganglions lymphatiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour éviter toute erreur de médication, contrôler impérativement les étiquettes des flacons, afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est bien Kadcyla (trastuzumab emtansine) et non le trastuzumab.

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

Les patients traités par Kadcyla doivent présenter un statut tumoral HER2 positif, défini par un score 3+ en immunohistochimie (IHC) ou par un rapport d'hybridation *in situ* (ISH) ou d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) $\geq 2,0$ déterminé par un test validé.

Kadcyla doit être reconstitué et dilué par un professionnel de la santé (voir «Remarques particulières: Remarques concernant la manipulation et l'élimination»). Le produit doit être administré en perfusion intraveineuse et non en bolus intraveineux.

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biotechnologiques, il est recommandé de documenter pour chaque traitement le nom commercial et le numéro de lot.

La dose recommandée de Kadcyra est de 3,6 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours).

La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la première dose, à la recherche d'une fièvre, de frissons et d'autres réactions liées à la perfusion. Le site de perfusion doit être surveillé étroitement pendant l'administration du médicament afin de détecter toute éventuelle infiltration sous-cutanée (voir «Mises en garde et précautions: Extravasation»).

Si les perfusions précédentes ont été bien tolérées, les doses suivantes de Kadcyra peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Les patients devront de nouveau être surveillés pendant les perfusions et durant au moins les 30 minutes suivantes.

Le débit de perfusion de Kadcyra doit être ralenti ou la perfusion doit être interrompue si le patient développe des symptômes liés à la perfusion (voir «Mises en garde et précautions»). Kadcyra doit être arrêté en cas de survenue de réactions liées à la perfusion potentiellement fatales.

Durée du traitement

Les patients atteints de EBC doivent être traités sur un total de 14 cycles, pour autant qu'il n'y ait pas de récurrence de la maladie ni de toxicité incontrôlable.

Les patients atteints de MBC doivent être traités jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie ou d'une toxicité incontrôlable.

Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables/d'interactions

La prise en charge des événements indésirables symptomatiques peut nécessiter l'interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par Kadcyra, selon les directives données dans les tableaux 1 et 2. Une fois que la dose de Kadcyra a été réduite, elle ne doit plus être augmentée de nouveau.

Tableau 1: Plan de réduction de la dose

Plan de réduction de la dose	Palier de dose
Dose initiale	3,6 mg/kg
Première réduction de la dose	3 mg/kg
Deuxième réduction de la dose	2,4 mg/kg
Nécessité d'une autre réduction de la dose	Arrêter le traitement.

Tableau 2: Directives sur l'ajustement de la dose de Kadcyra

Directives sur l'ajustement posologique en cas d'EBC		
Effet indésirable	Gravité	Ajustement du traitement
Taux d'alanine transaminase (ALT) élevé	Grade 2 ou 3 ($> 3,0$ à $\leq 20 \times$ LSN le jour du traitement prévu)	Ne pas appliquer Kadcyra jusqu'à ce que le taux d'ALT se soit amélioré au grade ≤ 1 , puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 ($> 20 \times$ LSN à n'importe quel moment)	Arrêter Kadcyra.
Taux d'aspartate transaminase (AST) élevé	Grade 2 ($> 3,0$ à $\leq 5 \times$ LSN le jour du traitement prévu)	Ne pas appliquer Kadcyra jusqu'à ce que le taux d'AST se soit amélioré au grade ≤ 1 , puis poursuivre le traitement au même palier de dose.
	Grade 3 (> 5 à $\leq 20 \times$ LSN le jour du traitement prévu)	Ne pas appliquer Kadcyra jusqu'à ce que le taux d'AST se soit amélioré au grade ≤ 1 , puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4	Arrêter Kadcyra.

	(> 20× LSN à n'importe quel moment)	
Hyperbilirubinémie	TBILI > 1,0 à ≤ 2,0× LSN le jour du traitement prévu	Ne pas appliquer Kadcyra avant que la bilirubine totale ne se soit améliorée à ≤ 1,0× LSN, puis réduire la dose d'un palier.
	TBILI > 2× LSN à n'importe quel moment	Arrêter Kadcyra.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous les grades	Arrêter définitivement Kadcyra.
Thrombocytopénie	Grade 2 ou 3 le jour du traitement prévu (25'000 à < 75'000/mm ³)	Ne pas appliquer Kadcyra jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit revenue au grade ≤ 1 (≥ 75'000/mm ³). Poursuivre ensuite le traitement au même palier de dose. Si un patient a besoin de deux pauses de traitement en raison d'une thrombocytopénie, une réduction de la dose d'un palier doit être envisagée.
	Grade 4 en tout temps < 25'000/mm ³	Ne pas appliquer Kadcyra jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit revenue au grade ≤ 1 (≥ 75'000/mm ³), puis réduire la dose d'un palier.
Dysfonction ventriculaire gauche	FEVG < 45%	Ne pas appliquer Kadcyra. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. S'il se confirme que la FEVG est < 45%, arrêter Kadcyra.
	FEVG de 45% à < 50% et baisse de ≥ 10 points de % par rapport à la valeur initiale*	Ne pas appliquer Kadcyra. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG reste à < 50% et ne s'améliore pas à < 10 points de % par rapport à la valeur initiale, arrêter Kadcyra.
	FEVG de 45% à < 50% et baisse de < 10 points de % par rapport à la valeur initiale*	Poursuivre le traitement par Kadcyra. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG ≥ 50%	Poursuivre le traitement par Kadcyra.
Insuffisance cardiaque	CHF symptomatique, dysfonction ventriculaire gauche de grade 3 ou 4, ou insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4, ou insuffisance cardiaque de grade 2 avec une FEVG < 45%	Arrêter Kadcyra.
Neuropathie périphérique	Grade 3 ou 4	N'appliquer Kadcyra que lorsqu'une amélioration jusqu'au grade ≤ 2 s'est produite.
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle (ILD) ou pneumopathie inflammatoire	Arrêter définitivement Kadcyra.
Pneumonie d'irradiation	Grade 2	Arrêter Kadcyra si la pneumonie n'est pas réversible sous traitement standard.
	Grade 3 ou 4	Arrêter Kadcyra.

Ajustement posologique chez les patients atteints de MBC		
Effet indésirable	Gravité	Ajustement du traitement
Taux de transaminases (AST/ALT) élevés	Grade 2 (2,5 à ≤ 5× LSN)	Poursuivre le traitement au même palier de dose.
	Grade 3 (> 5 à ≤ 20× LSN)	Ne pas appliquer Kadcyła jusqu'à ce que les taux d'AST/ALT se soient améliorés au grade ≤ 2, puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 (> 20× LSN)	Arrêter Kadcyła.
Hyperbilirubinémie	Grade 2 (1,5 à ≤ 3× LSN)	Ne pas appliquer Kadcyła jusqu'à ce que la bilirubine totale se soit améliorée au grade ≤ 1, puis poursuivre le traitement au même palier de dose.
	Grade 3 (3 à ≤ 10× LSN)	Ne pas appliquer Kadcyła jusqu'à ce que la bilirubine totale se soit améliorée au grade ≤ 1, puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 (> 10× LSN)	Arrêter Kadcyła.
Hépatotoxicité induite par les médicaments (DILI)	Transaminases sériques > 3× LSN et simultanément bilirubine totale > 2× LSN	Arrêter définitivement Kadcyła, en l'absence d'autre cause probable d'augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, p. ex. métastases hépatiques ou médications concomitantes.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous les grades	Arrêter définitivement Kadcyła.
Thrombocytopénie	Grade 3 (25'000 à 50'000/mm ³)	Ne pas appliquer Kadcyła jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit revenue au grade ≤ 1 (≥ 75'000/mm ³), puis poursuivre le traitement au même palier de dose.
	Grade 4 (< 25'000/mm ³)	Ne pas appliquer Kadcyła jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit revenue au grade ≤ 1 (≥ 75'000/mm ³), puis réduire la dose d'un palier.
Dysfonction systolique ventriculaire gauche	CHF symptomatique	Arrêter Kadcyła.
	FEVG < 40%	Ne pas appliquer Kadcyła. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. S'il se confirme que la FEVG est < 40%, arrêter Kadcyła.
	FEVG de 40% à < 45% et baisse de ≥ 10 points de % par rapport à la valeur initiale	Ne pas appliquer Kadcyła. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée de ≥ 10 points de % par rapport à la valeur initiale, arrêter Kadcyła.
	FEVG de 40% à ≤ 45% et baisse de < 10 points de % par rapport à la valeur initiale	Poursuivre le traitement par Kadcyła. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG > 45%	Poursuivre le traitement par Kadcyła.
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle	Arrêter définitivement Kadcyła.

	(ILD) ou pneumopathie inflammatoire	
Neuropathie périphérique	Grade 3 ou 4	N'appliquer Kadcyla que lorsqu'une amélioration jusqu'au grade ≤ 2 s'est produite.

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; CHF = *congestive heart failure* (insuffisance cardiaque congestive); DILI = *drug-induced liver injury* (hépatotoxicité induite par les médicaments); FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; DSVG = dysfonction systolique ventriculaire gauche; TBILI = bilirubine totale; LSN = limite supérieure de la normale.

* Avant le début du traitement par Kadcyla.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir « Pharmacocinétique: Cinétique pour certains groupes de patients »). Kadcyla n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. En raison de l'hépatotoxicité connue, observée lors de l'administration de Kadcyla, la prudence est recommandée lors du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique (voir « Mises en garde et précautions: Généralités, Hépatotoxicité »).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement de la dose initiale de Kadcyla n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir « Pharmacocinétique: Cinétique pour certains groupes de patients »). Les données étant incomplètes, il n'est pas possible de déterminer la nécessité éventuelle d'un ajustement de la dose chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère.

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose de Kadcyla n'est nécessaire chez les patients du groupe d'âge ≥ 65 ans.

Enfants et adolescents

Aucune étude n'a été menée concernant la sécurité et l'efficacité de Kadcyla chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).

Prise retardée

Si une dose prévue de Kadcyla est oubliée, celle-ci doit être administrée aussitôt que possible; il ne faut pas attendre le prochain cycle prévu. Le plan de traitement doit être ajusté de manière à respecter un intervalle de trois semaines entre les doses. La perfusion peut être administrée au débit toléré en dernier par le patient.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciale 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 précaution devant éventuellement être prise par le patient)

Chez les patients traités par Kadcyla, la positivité HER2 de la tumeur doit être confirmée soit par la mise en évidence d'une surexpression de la protéine HER2 soit par l'amplification du gène.

Réactions liées à la perfusion

Le traitement par Kadcyla n'a pas été évalué chez des patients chez qui le trastuzumab a été définitivement arrêté en raison de réactions liées à la perfusion (IRR). L'administration de Kadcyla est déconseillée chez de tels patients.

Des réactions liées à la perfusion, caractérisées au moins par un des symptômes tels que bouffées de chaleur avec rougeur du visage (flush), frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension, respiration bruyante ou sifflante, bronchospasme et tachycardie, ont été observées au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyra. Ces symptômes n'ont généralement pas été intenses (voir «Effets indésirables»). Chez la plupart des patients, ces réactions ont disparu en quelques heures ou en un jour après la fin de la perfusion. Le traitement par Kadcyra doit être interrompu chez les patients présentant une réaction sévère liée à la perfusion. Le traitement par Kadcyra doit être définitivement arrêté en cas de survenue d'une réaction liée à la perfusion potentiellement fatale (voir «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique»).

Réactions d'hypersensibilité

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de Kadcyra chez des patients chez qui le trastuzumab a été définitivement arrêté en raison de réactions d'hypersensibilité. L'utilisation de Kadcyra est déconseillée chez de tels patients. Des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactoides sévères sont survenues au cours des études cliniques avec administration de Kadcyra. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler toute réaction d'hypersensibilité. Les médicaments pour traiter de telles réactions ainsi qu'un équipement d'urgence approprié doivent être disponibles pour une utilisation immédiate.

Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie interstitielle (ILD), y compris de pneumopathie inflammatoire, dont certains ont entraîné une défaillance pulmonaire aiguë ou le décès du patient, ont été rapportés au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyra (voir «Effets indésirables»). Les signes et symptômes comprennent une dyspnée, une toux, une fatigue et des infiltrats pulmonaires.

Il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement par Kadcyra chez les patients chez qui une pneumopathie interstitielle ou une pneumopathie inflammatoire a été diagnostiquée, sauf dans le cas d'une pneumonie d'irradiation dans le cadre du traitement adjuvant. Dans ce cas, Kadcyra doit être arrêté définitivement en cas de pneumonie d'irradiation de grade ≥ 3 , ou de grade 2 sans réponse au traitement standard (voir «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique»).

Les patients souffrant d'une dyspnée de repos due à des complications de la maladie tumorale avancée ou présentant des comorbidités et/ou recevant simultanément une radiothérapie pulmonaire courent un risque accru d'événements pulmonaires.

Il convient de s'abstenir d'instaurer un traitement par Kadcyra chez les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle ou d'une pneumopathie inflammatoire.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité, se manifestant essentiellement par des augmentations passagères asymptomatiques des concentrations sériques des transaminases, a été observée dans le cadre d'essais cliniques. Des troubles hépatobiliaires sévères ont cependant aussi été rapportés, dont une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie et quelques cas avec une issue fatale suite à des lésions hépatiques médicamenteuses. On contrôlera donc les taux des transaminases et de la bilirubine avant tout traitement et avant chaque dose de Kadcyra.

Kadcyra n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une hépatite virale active (HBV, HCV), d'une infection par le VIH, d'une maladie systémique sévère non contrôlée (par exemple maladie hépatique ou biliaire sévère non contrôlée), ni chez les patients présentant des transaminases sériques $> 2,5 \times$ LNS ou un taux de bilirubine totale $> 1,5 \times$ LNS, un taux d'INR et un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) $> 1,5 \times$ LNS. Kadcyra doit être définitivement arrêté en cas de survenue simultanée de transaminases sériques $> 3 \times$ LNS et d'un taux de bilirubine global $> 2 \times$ LNS.

Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie ont été mis en évidence à l'aide de biopsies hépatiques. L'HNR est une maladie rare du foie, caractérisée par une transformation bénigne étendue du parenchyme hépatique en petits nodules régénératifs. L'HNR peut provoquer une hypertension portale non cirrhotique. Le diagnostic d'HNR ne peut être confirmé que par l'histopathologie. Une HNR doit être envisagée chez tous les patients présentant des symptômes cliniques d'une hypertension portale, mais avec des taux des transaminases normaux et sans autres signes de cirrhose. Une HNR sera aussi évoquée chez les patients présentant un CT compatible avec une cirrhose. Une biopsie est indiquée dans ces cas. Le traitement par Kadcyra doit être durablement arrêté si le diagnostic d'HNR est posé.

Dysfonction ventriculaire gauche

Le risque de développement d'une dysfonction ventriculaire gauche est accru chez les patients traités par Kadcylla. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a diminué jusqu'à $< 40\%$ sous Kadcylla; une insuffisance cardiaque congestive symptomatique représente donc un risque potentiel. Aucun patient présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 6 mois précédant la randomisation, aucun patient présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou de troubles sévères du rythme cardiaque ayant nécessité un traitement, ni aucun patient présentant une FEVG $< 50\%$ avant le début du traitement n'a participé aux études cliniques réalisées avec Kadcylla. Des tests standards de la fonction cardiaque (échocardiogramme ou ventriculographie radio-isotopique MUGA (*Multigated-Acquisition*)) doivent donc être réalisés avant le début du traitement ainsi qu'à intervalles réguliers (p. ex. tous les trois mois) pendant le traitement par Kadcylla. Dans une étude d'observation (BO39807) en conditions réelles (un système de dossiers médicaux électroniques en oncologie), des événements accompagnés d'une réduction de la FEVG de $> 10\%$ par rapport à la valeur avant le début du traitement et/ou une insuffisance cardiaque congestive ont été constatés chez environ 22% des patients atteints de MBC présentant une FEVG initiale de 40-49%. Dans ces conditions, 1,6% des patients admissibles (32 sur 2187 patients) qui avaient commencé le traitement par Kadcylla présentait une FEVG initiale de 40-49%. La plupart de ces patients présentaient d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. La décision de traiter les patients atteints de MBC présentant une FEVG faible par Kadcylla ne doit être prise qu'après une évaluation minutieuse du rapport-bénéfice/risque, et la fonction cardiaque de ces patients doit être étroitement surveillée. Les directives spéciales sur l'ajustement posologique ou l'arrêt du traitement sont décrites au paragraphe «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique».

Hémorragies

Des cas d'événements hémorragiques sont survenus avec Kadcylla, notamment des hémorragies du système nerveux central, des voies respiratoires et du tractus gastro-intestinal, dont certains ont eu une issue fatale. Dans certains cas, les patients étaient en outre traités par des anticoagulants ou des antiplaquettaires ou présentaient une thrombocytopénie, tandis que dans d'autres cas, il n'existait aucun facteur de risque supplémentaire connu. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de ces médicaments et une surveillance plus étroite doit être envisagée si le médecin considère qu'une administration concomitante est nécessaire.

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie ou une diminution du nombre de plaquettes sanguines ont été rapportées chez des patients ayant reçu Kadcylla dans le cadre d'études cliniques. La plupart de ces patients présentaient une thrombocytopénie de grade 1 ou 2 ($\geq 50'000/\text{mm}^3$); la valeur la plus basse a été atteinte au 8^e jour et les taux se sont généralement améliorés avant la dose suivante prévue avec retour à un grade 0 ou 1 ($\geq 75'000/\text{mm}^3$). Dans les études cliniques, l'incidence et le degré de sévérité de la thrombocytopénie ont été plus élevés chez les patients d'origine asiatique. De rares cas de thrombocytopénie sévère et persistante (thrombocytopénie de grade ≥ 3 avec une durée de plus de 90 jours) ont été rapportés lors de l'utilisation de Kadcylla. Dans la plupart de ces cas, les patients ont reçu simultanément une thrombopoïétine humaine recombinante (rhTPO).

Les patients présentant une thrombocytopénie ($\leq 100'000/\text{mm}^3$) et les patients traités par des anticoagulants doivent être étroitement surveillés durant le traitement par Kadcylla. Il est recommandé de contrôler le nombre de plaquettes avant chaque administration de Kadcylla. Kadcylla n'a pas été évalué chez les patients présentant un nombre de plaquettes $\leq 100'000/\text{mm}^3$ avant le début du traitement. Si la baisse du nombre de plaquettes sanguines est de grade 3 ou plus ($< 50'000/\text{mm}^3$), Kadcylla ne doit pas être administré avant que le taux de plaquettes soit $\geq 75'000/\text{mm}^3$ (grade 1). Se référer à ce sujet au paragraphe «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique».

Neurotoxicité

Une neuropathie périphérique, essentiellement de grade 1 et de type sensitive, a été rapportée au cours des études cliniques réalisées avec Kadcylla. Aucun patient présentant une neuropathie périphérique d'un grade ≥ 3 (NCI CTCAE) avant le début du traitement n'a participé aux études cliniques réalisées avec Kadcylla. Kadcylla doit être arrêté passagèrement chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4, jusqu'à la disparition des symptômes ou jusqu'à un retour à un grade ≤ 2 . Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes/symptômes d'une neurotoxicité.

Extravasation

Des réactions survenues secondairement à une extravasation ont été observées au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyla. Ces réactions ont généralement été légères et se sont manifestées par un érythème, une sensibilité au toucher, une irritation cutanée, des douleurs ou une tuméfaction au site de perfusion. Ces réactions sont survenues le plus souvent dans les 24 heures après la perfusion. De très rares cas de lésions ou de nécroses épidermiques consécutives à une extravasation ont été observés après la mise sur le marché. Aucun traitement spécifique d'une extravasation de Kadcyla n'est actuellement connu. Le site de perfusion doit être étroitement surveillé pendant l'administration du produit afin de déceler toute éventuelle infiltration sous-cutanée.

Patients âgés

Les données étant insuffisantes, la sécurité et l'efficacité de Kadcyla ne peuvent pas être établies chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Perturbation de la fertilité

Aucune étude consacrée à la fertilité sous trastuzumab emtansine n'a été entreprise. Toutefois, en se fondant sur les résultats des études de toxicité générale du trastuzumab emtansine menées chez l'animal et sur les effets pharmacologiques attendus du DM1 en tant qu'inhibiteur de microtubule, le trastuzumab emtansine pourrait affecter la fertilité chez l'être humain.

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel de réponse immunitaire à Kadcyla.

Une recherche d'anticorps anti-médicament (ADA) dirigés contre Kadcyla a été effectuée à différents moments sur un nombre total de 1'243 participants de sept études cliniques. Après avoir reçu le traitement par Kadcyla, 5,1% (63/1'243) des patients ont été testés positifs pour les anticorps contre Kadcyla lors de l'une ou de plusieurs des recherches d'anticorps post-dose. Dans les études de phase I/II, 6,4% (24/376) des patients ont été testés positifs pour les anticorps contre Kadcyla. Dans l'étude EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5,2% (24/466) des patients ont été testés positifs pour les anticorps contre Kadcyla, dont 13 étaient positifs pour les anticorps neutralisants. Dans l'étude KATHERINE (BO27938), 3,7% (15/401) des patients ont été testés positifs pour les anticorps contre Kadcyla, dont 5 étaient également positifs pour les anticorps neutralisants. En raison de la faible incidence des ADA, aucune conclusion ne peut être tirée concernant les effets des anticorps contre Kadcyla au niveau de la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de Kadcyla.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Les études *in vitro* du métabolisme sur microsomes hépatiques humains révèlent que le DM1, un composant du trastuzumab emtansine, est métabolisé essentiellement par le CYP3A4 et dans une plus faible mesure par le CYP3A5. *In vitro*, le DM1 n'a aucun effet inducteur ou inhibiteur sur le métabolisme médié par le P450. La prudence est recommandée lors de l'administration simultanée de Kadcyla et d'inhibiteurs puissants du CYP3A.

Effet de Kadcyla sur d'autres médicaments

Aucune étude formelle n'a été réalisée sur les interactions entre Kadcyla et d'autres médicaments chez l'être humain.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec Kadcyla chez la femme enceinte.

Le trastuzumab, un composant de Kadcyra, peut provoquer des lésions ou la mort du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, des cas d'oligohydramnios, dont certains ont été associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus, sont survenus chez des femmes enceintes ayant reçu du trastuzumab. Les études expérimentales animales ont également révélé une toxicité sur la reproduction (voir «Données précliniques»).

Kadcyra ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

En cas d'administration de Kadcyra pendant la grossesse ou de survenue d'une grossesse pendant le traitement, il faut avertir la patiente de la possibilité d'une atteinte du fœtus.

Allaitement

On ignore si Kadcyra passe dans le lait maternel. Comme de nombreux principes actifs passent dans le lait maternel et que Kadcyra peut entraîner des effets indésirables sévères chez les nourrissons allaités, les femmes doivent arrêter l'allaitement avant le début du traitement par Kadcyra et ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Kadcyra. L'allaitement ne peut être commencé que 7 mois après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'influence de Kadcyra sur la fertilité humaine. Des études animales ont montré une toxicité pour les organes reproducteurs mâles et femelles (voir «Données précliniques: Toxicité »).

Femmes et hommes ayant un potentiel reproductif, contraception

Les femmes et les partenaires sexuelles des patients masculins en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Kadcyra et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de Kadcyra. Les hommes ayant des partenaires sexuelles en âge de procréer doivent également utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Kadcyra et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de Kadcyra.

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

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Kadcyra n'exerce aucun effet, ou un effet négligeable, sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. L'importance des effets indésirables signalés, comme la fatigue, les céphalées, les vertiges et la vision floue, sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines, n'est pas connue. Les patients présentant des symptômes de réaction liés à la perfusion (bouffées de chaleur avec rougeur du visage [flush], frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension artérielle ou rythme cardiaque accéléré [tachycardie]) doivent être encouragés à ne pas s'asseoir au volant d'un véhicule et à ne pas utiliser de machines avant que les symptômes ne se dissipent.

4-8 Effets indésirables

Études cliniques

La sécurité de Kadcyra a été évaluée dans des études cliniques chez 1'871 patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique et chez 740 patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce. Les effets indésirables liés à l'utilisation de Kadcyra qui sont signalés dans les études cliniques sont répertoriés par classe d'organes du système MedDRA et les catégories de fréquence suivantes sont utilisées: 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 $< 1/1000$).

Infections et infestations

Très fréquents: infections urinaires (11,5%; $\geq$ grade 3: 0,3%).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: thrombocytopénie (25,9%; $\geq$ grade 3: 7,9%), anémie (13,3%; $\geq$ grade 3: 3,0%).

Fréquents: neutropénie (8,1%; $\geq$ grade 3: 2,2%), leucopénie (5,2%, $\geq$ grade 3: 0,4%).

Affections du système immunitaire

Fréquents: hypersensibilité au médicament (2,6%; $\geq$ grade 3: 0,2%).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: hypokaliémie (9,8%; ≥ grade 3: 2,0%).

Affections psychiatriques

Très fréquents: insomnie (12,2%; ≥ grade 3: 0,1%).

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (28,2%; ≥ grade 3: 0,4%), neuropathie périphérique (24,4%; ≥ grade 3: 1,4%).

Fréquents: sensation vertigineuse (9,5%; ≥ grade 3: 0,2%), dysgueusie (6,4%), troubles de la mémoire (1,1%).

Affections oculaires

Fréquents: sécheresse oculaire (5,3%), larmoiement accru (4,5%), vision floue (3,9%), conjonctivite (3,7%).

Affections cardiaques

Fréquents: dysfonction ventriculaire gauche (2,5%; ≥ grade 3: 0,4%).

Affections vasculaires

Très fréquents: hémorragie (33,2%; ≥ grade 3: 1,7%).

Fréquents: hypertension (6,2%; ≥ grade 3: 1,8%).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquents: épistaxis (23,5%; ≥ grade 3: 0,3%), toux (17,8%; ≥ grade 3: 0,1%), dyspnée (12,0%; ≥ grade 3: 1,1%).

Occasionnels: pneumonie (0,8%; ≥ grade 3: 0,1%).

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (40,5%; ≥ grade 3: 0,7%), constipation (21,8%; ≥ grade 3: 0,3%), vomissements (18,4%; ≥ grade 3: 0,8%), diarrhée (17,2%; ≥ grade 3: 0,8%), sécheresse buccale (15,3%; ≥ grade 3: < 0,1%), douleurs abdominales (14,4%; ≥ grade 3: 0,8%), stomatite (15,3%; ≥ grade 3: 0,1%).

Fréquents: dyspepsie (7,0%; ≥ grade 3: 0,1%), saignement gingival (3,8%).

Affections hépatobiliaires

Très fréquents: augmentation des transaminases (26,5%; ≥ grade 3: 5,6%).

Fréquents: augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline (6,2%; ≥ grade 3: 0,4%), hyperbilirubinémie (6,4%; ≥ grade 3: 0,4%).

Occasionnels: insuffisance hépatique (0,1%; ≥ grade 3: 0,1%), hyperplasie nodulaire régénérative (0,2%; ≥ grade 3: 0,1%), hypertension portale (0,2%; ≥ grade 3: 0,1%), hépatotoxicité (0,2%; ≥ grade 3: 0,2%).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: éruption cutanée (9,2%; ≥ grade 3: 0,2%), prurit (6,3%), alopecie (3,4%), affections des ongles (2,3%), syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (1,6%), urticaire (1,1%).

Rares: réactions cutanées sévères (0,2%).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: douleurs de l'appareil locomoteur (34,1%; ≥ grade 3: 1,9%), arthralgie (20,9%; ≥ grade 3: 0,5%), myalgie (13,6%; ≥ grade 3: 0,3%).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: fatigue (40,4%; ≥ grade 3: 2,1%), pyrexie (19,5%; ≥ grade 3: 0,2%), asthénie (11,8%; ≥ grade 3: 0,8%).

Fréquents: frissons (8,9%), œdème périphérique (6,9%; ≥ grade 3: 0,1%).

Occasionnels: extravasation au site d'administration (0,3%).

Lésions, intoxications et complications d'interventions

Fréquents: réaction liée à la perfusion (3,3%; ≥ grade 3: 0,2%).

Occasionnels: pneumonie d'irradiation (0,4%; ≥ grade 3: 0,1%).

Remarque

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)

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de trastuzumab emtansine. Le patient doit être étroitement surveillé lors d'un surdosage. Des cas de surdosage lors d'un traitement par le trastuzumab emtansine sont connus, la plupart d'entre eux ayant été associés à une thrombocytopénie. Un décès est survenu chez un patient ayant reçu par erreur 6 mg/kg de trastuzumab emtansine; ce patient est décédé environ trois semaines après le surdosage. Aucune relation n'a pu être établie.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques (y compris le code ATC)

L01FD03

Mécanisme d'action

Kadcyla, le trastuzumab emtansine, est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre le HER2. Il se compose du trastuzumab, un anticorps humanisé IgG1 anti-HER2, qui est relié par une liaison covalente à l'agent anti-microtubule DM1 (un dérivé de la maytansine) par l'intermédiaire de l'agent de liaison stable thioéther MCC (4-[N-maléimidométhyl]-cyclohexane-1-carboxylate). L'emtansine désigne le complexe MCC-DM1. Chaque molécule de trastuzumab est conjuguée en moyenne avec 3,5 molécules de DM1.

Pharmacodynamique

La conjugaison de DM1 au trastuzumab procure au principe actif cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, ce qui améliore la délivrance de DM1 directement à l'intérieur des cellules malignes. Une fois lié à HER2, Kadcyla subit une internalisation dans la cellule, médiée par les récepteurs, puis est dégradé dans les lysosomes. Ceci entraîne la libération des catabolites cytotoxiques contenant le DM1 (essentiellement lysine-MCC-DM1).

Kadcyla combine les mécanismes d'action du trastuzumab et du DM1

- Comme le trastuzumab, Kadcyla se lie au domaine extracellulaire (ECD) IV de HER2, ainsi qu'aux récepteurs Fcγ et au complément C1q. Par ailleurs, comme le trastuzumab, Kadcyla inhibe le clivage (shedding) de l'ECD de HER2 ainsi que la transmission des signaux de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3-K) et induit une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) dans les cellules humaines du cancer du sein surexprimant HER2.
- Le DM1, le composant actif cytotoxique de Kadcyla, se lie à la tubuline. En inhibant la polymérisation de la tubuline, le DM1 et Kadcyla bloquent les cellules dans la phase G2/M du cycle cellulaire, ce qui entraîne finalement la mort cellulaire par apoptose. Les résultats des tests de cytotoxicité *in vitro* montrent que le DM1 est 20 à 200 fois plus efficace que les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche.
- L'agent de liaison MCC limite la libération systémique et augmente la délivrance ciblée de DM1, comme l'a montré le dosage d'un taux plasmatique très faible de DM1 libre.

Efficacité clinique

Cancer du sein au stade précoce

L'étude KATHERINE (BO27938), randomisée, multicentrique, sans insu, a été menée auprès de 1'486 patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce HER2 positif avec tumeur résiduelle invasive dans les ganglions mammaires et/ou axillaires, après traitement par un taxane et le trastuzumab dans le cadre d'un régime néoadjuvant préalable à l'inclusion dans l'étude. Pour pouvoir participer à cette étude, les patients devaient présenter une maladie résiduelle envahissante pathologiquement documentée au niveau des seins ou des ganglions lymphatiques axillaires suite au traitement préopératoire (comprenant notamment un traitement par trastuzumab ciblé HER2 d'au moins 9 semaines et une chimiothérapie à base de taxane d'au moins 9 semaines [ou un régime chimiothérapeutique à schéma posologique étroit d'au moins 6 à 8 semaines à base de taxane et d'au moins 8 semaines par trastuzumab] et un traitement systémique préopératoire d'au moins 16 semaines au total). Les participants ont reçu, simultanément au traitement à l'étude, une radiothérapie et/ou une

hormonothérapie selon les directives locales. Les échantillons de tumeurs mammaires devaient montrer une surexpression de HER2, définie par un score 3+ en IHC ou par un rapport d'amplification génique par ISH $\geq 2,0$ déterminé dans un laboratoire central. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir du trastuzumab ou du Kadcylla.

Kadcylla a été administré par voie intraveineuse le premier jour d'un cycle de 21 jours, à raison de 3,6 mg/kg. Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse le premier jour d'un cycle de 21 jours, à raison de 6 mg/kg. Les patients ont été traités par Kadcylla ou trastuzumab pendant 14 cycles au total, à moins d'une récidive de la maladie, d'un retrait du consentement ou de la survenue d'une toxicité inacceptable, selon la première éventualité. Au moment de l'analyse primaire, la durée médiane du traitement par Kadcylla s'est située à 10 mois (intervalle: 1 à 12) et la durée médiane du traitement par le trastuzumab à 10 mois (intervalle: 1 à 13).

Le critère primaire d'efficacité de l'étude était la survie sans maladie invasive (*invasive disease-free survival*, iDFS). L'iDFS a été défini comme la durée de la période allant de la date de la randomisation à la première survenue d'une récidive ipsilatérale invasive du cancer du sein, d'une récidive locale ou régionale ipsilatérale invasive du cancer du sein, d'une métastase à distance, d'un cancer du sein controlatéral invasif ou du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les données démographiques concernant les patients et les caractéristiques tumorales initiales ont été équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen était d'environ 49 ans (intervalle: 23-80 ans), 72,8% étaient blancs, 8,7% étaient asiatiques et 2,7% étaient noirs ou afro-américains. Tous les patients sauf 5 étaient de sexe féminin. 22,5% des patients ont été recrutés en Amérique du Nord, 54,2% en Europe et 23,3% dans le reste du monde. Les caractéristiques pronostiques des tumeurs, y compris le statut des récepteurs hormonaux (positif: 72,3%; négatif: 27,7%), le stade clinique à la présentation (inopérable: 25,3%; opérable: 74,8%) et l'état pathologique des ganglions après traitement préopératoire (positifs: 46,4%; négatifs/non évalués: 53,6%), étaient comparables dans les groupes étudiés.

La plupart des patients (76,9%) avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante avec anthracycline. 19,5% des patients ont reçu dans le cadre de leur traitement néoadjuvant un autre agent ciblant HER2 en plus du trastuzumab. Le pertuzumab a été utilisé en tant que deuxième traitement chez 93,8% des patients recevant un second agent néoadjuvant ciblant HER2.

Les patients traités par trastuzumab emtansine ont montré une amélioration statistiquement significative de l'iDFS par rapport aux patients traités par trastuzumab (HR: 0,50; IC à 95%: 0,39-0,64; $p < 0,0001$). Les taux estimés d'iDFS à trois ans étaient de 88,3% dans le groupe traité par trastuzumab emtansine contre 77,0% dans le groupe traité par trastuzumab. Les sous-groupes prédéfinis et analysés concernant l'iDFS ont correspondu aux résultats globaux et ont compris des patients atteints d'une maladie à récepteurs hormonaux négatifs et/ou positifs, des patients recevant un traitement néoadjuvant par trastuzumab seul ou en combinaison avec un autre traitement ciblé HER2 (pertuzumab [Perjeta®], ou autres agents) ou des patients présentant un statut nodal positif ou négatif/non évalué après un traitement préopératoire. Les autres critères d'évaluation secondaires correspondaient également aux résultats concernant le critère d'évaluation principal et comprenaient un second cancer non lié au cancer du sein, la survie sans maladie (*disease-free survival*, DFS), la survie globale (*overall survival*, OS) et l'intervalle sans récurrence à distance (*distant recurrence-free interval*, DRFI).

Au total, 98 décès ont été signalés, soit 42 décès (5,7%) dans le groupe traité par trastuzumab emtansine et 56 décès (7,5%) dans le groupe traité par trastuzumab (hazard ratio pour la survie globale: 0,70; IC à 95%: 0,47-1,05; $p = 0,0848$). La durée médiane du suivi a été semblable dans les deux groupes, à savoir de 41,4 mois dans le groupe traité par trastuzumab emtansine et de 40,9 mois dans le groupe traité par trastuzumab.

À une date ultérieure, 116 décès ont été signalés, à savoir 50 (6,7%) dans le groupe traité par le trastuzumab emtansine contre 66 (8,9%) dans le groupe traité par le trastuzumab avec un suivi médian de 47,5 mois et 46,7 mois, respectivement.

Cancer du sein métastatique

Une étude clinique de phase III, randomisée, multicentrique, internationale, ouverte (TDM4370g/BO21977) a été réalisée chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif, inopérable, localement avancé ou d'un cancer du sein métastatique, préalablement traités par le trastuzumab et un taxane, y compris par un traitement adjuvant, et ayant présenté une récidive dans les

six mois ayant suivi la fin du traitement adjuvant. Avant l'inclusion dans l'étude, la positivité HER2 de la maladie, définie comme un score 3+ en IHC ou par amplification génique par ISH, a été confirmée dans les échantillons de la tumeur mammaire dans un laboratoire central. Les caractéristiques initiales des patients et des tumeurs étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients randomisés dans le groupe traité par Kadcyla était de 53 ans. La plupart des patients étaient de sexe féminin (99,8%), blancs (72%) et 57% d'entre eux avaient une affection à récepteurs d'estrogènes et/ou de progestérone positifs. Dans cette étude, la sécurité et l'efficacité de Kadcyla ont été comparées à celles de lapatinib plus capécitabine. Au total, 991 patients ont été randomisés et attribués au traitement par Kadcyla ou par lapatinib plus capécitabine comme suit:

- Bras Kadcyla: 3,6 mg/kg de Kadcyla par voie intraveineuse (i.v.) pendant 30–90 minutes au jour 1 d'un cycle de 21 jours.
- Bras témoin (lapatinib plus capécitabine): 1'250 mg/jour de lapatinib par voie orale, une fois par jour, pendant un cycle de 21 jours plus 1'000 mg/m² de capécitabine par voie orale, deux fois par jour, aux jours 1-14 d'un cycle de 21 jours.

Les critères co-primaires d'efficacité de l'étude étaient la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS), évaluée par un comité de contrôle indépendant (*independent review committee*, IRC), la survie globale (*overall survival*, OS) et les taux de survie après des intervalles de temps définis (à 1 an et à 2 ans).

La durée jusqu'à la progression des symptômes, définie comme une diminution de 5 points du score de la sous-échelle «*Trial Outcome Index-Breast*» (TOI-B) du questionnaire «*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life*» (FACT-B QoL), a par ailleurs été enregistrée dans les études cliniques.

Une modification de 5 points au TOI-B est considérée comme cliniquement significative.

Tableau 3: Résumé des données d'efficacité de l'étude TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Tableau 5: Résumé des données à l'issue de l'étude TDM1517/201517 (EMBRAS)		
	Lapatinib+capécitabine N = 496	Trastuzumab emtansine N = 495
Critères d'évaluation principaux		
PFS évaluée par un IRC		
Nombre (%) de patients avec un événement	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Durée médiane de la PFS (mois)	6,4	9,6
Hazard ratio (stratifié*)	0,650	
IC à 95% du hazard ratio	(0,549, 0,771)	
Valeur de p (test du log-rank, stratifié*)	< 0,0001	
OS (analyse intermédiaire)**		
Nombre (%) de patients décédés	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Durée médiane de la survie (mois)	25,1	30,9
Hazard ratio (stratifié*)	0,682	
IC à 95% du hazard ratio	(0,548, 0,849)	
Valeur de p (test du log-rank*)	0,0006	
Taux de survie à 1 an (IC à 95%)	78,4% (74,62, 82,26)	85,2% (81,99, 88,49)
Taux de survie à 2 ans (IC à 95%)	51,8% (45,92, 57,73)	64,7% (59,31, 70,19)
Principaux critères d'évaluation secondaires		
PFS évaluée par le médecin-		

investigateur		
Nombre (%) de patients avec un événement	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Durée médiane de la PFS (mois)	5,8	9,4
HR (IC à 95%)	0,658 (0,560, 0,774)	
Valeur de p (test du log-rank*)	< 0,0001	
Fréquence de la réponse objective		
Patients avec une maladie mesurable	389	397
Nombre de patients avec OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Diff. (IC à 95%);	12,7% (6,0%, 19,4%)	
Valeur de p (Test du chi carré de Mantel-Haenszel*)	0,0002	
Durée de la réponse objective (mois)		
Nombre de patients avec OR	120	173
IC à 95% médian	6,5 (5,45, 7,16)	12,6 (8,38, 20,76)
Durée jusqu'à la progression des symptômes		
Nombre de patients évaluable	445	450
Nombre (%) de patients avec un événement	257 (57,5%)	246 (54,7%)
Durée médiane jusqu'à l'événement (mois)	4,6	7,1
HR, IC à 95%	0,796 (0,667, 0,951)	
Valeur de p (test du log-rank*)	0,0121	

PFS: survie sans progression (*progression-free survival*); OS: survie globale (*overall survival*); OR: réponse objective (objective response).

* Stratifié selon: région du monde (USA, Europe de l'Ouest, autres), nombre de prétraitements chimiothérapeutiques pour la maladie localement avancée ou métastatique (0-1 vs > 1) et la maladie viscérale vs non viscérale.

** La première analyse intermédiaire de la survie globale (*overall survival*, OS) a été réalisée au moment de l'analyse primaire de la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS). Un effet puissant lié au traitement a été constaté, le seuil d'efficacité prédéfini n'a cependant pas été dépassé. Une deuxième analyse intermédiaire de l'OS, dont les résultats figurent dans ce tableau, a été réalisée après la survenue de 331 événements OS.

Un bénéfice thérapeutique a été constaté dans la sous-population de patients n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique préalable pour leur maladie métastatique (n = 118); les hazard ratio pour la PFS et l'OS ont été de 0,51 (IC à 95%: 0,30; 0,85) et de 0,61 (IC à 95%: 0,32; 1,16). Dans le groupe traité par Kadcylla, la PFS médiane a été de 10,8 mois, tandis que l'OS médiane n'a pas été atteinte. Dans le groupe traité par lapatinib plus capécitabine, la PFS médiane a été de 5,7 mois et l'OS médiane de 27,9 mois.

Une étude de phase II randomisée, multicentrique, ouverte (TDM4450g/BO21976) a évalué les effets de Kadcylla par rapport à ceux du trastuzumab plus docétaxel chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique (MBC) HER2 positif et n'ayant pas reçu de chimiothérapie préalable pour le traitement de leurs métastases. Après la randomisation, les patients ont reçu 3,6 mg/kg de Kadcylla par voie i.v. toutes les trois semaines (n = 67) ou une dose de saturation de 8 mg/kg de trastuzumab par voie i.v., suivie d'une dose de 6 mg/kg par voie i.v. toutes les trois semaines, plus 75-100 mg/m² de docétaxel par voie i.v. toutes les trois semaines (n = 70).

Le critère d'efficacité principal était la PFS évaluée par le médecin-investigateur. La PFS médiane a été de 9,2 mois dans le bras traité par trastuzumab plus docétaxel et de 14,2 mois dans le bras traité par Kadcylla (hazard ratio: 0,59; p = 0,035) avec une durée de suivi médiane d'environ 14 mois dans les

deux bras. L'ORR (taux de réponse globale) a été de 58,0% lors de l'administration de trastuzumab plus docétaxel et de 64,2% lors de l'administration de Kadcyla. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte avec Kadcyla et a été de 9,5 mois dans le bras témoin.

Pour l'analyse de la survie globale (OS) dans l'étude TDM4450b/BO21976, la date limite fixée pour les données cliniques a été le 31 août 2011. La durée médiane de suivi a été de 12,9 mois dans le bras traité par le trastuzumab emtansine et de 12,4 mois dans le bras traité par trastuzumab plus docétaxel. À cette date, peu de patients (13) étaient décédés dans chaque bras de traitement et les OS étaient comparables dans les bras thérapeutiques (HR: 1,06; IC à 95%: 0,477; 2,352). Étant donné le faible nombre de décès et le fait que 50% des patients randomisés dans le bras traité par trastuzumab plus docétaxel ont été passés après progression confirmée (PD) de la maladie dans le groupe de patients traités par trastuzumab emtansine, les résultats portant sur l'OS doivent être considérés avec prudence. Par ailleurs, une grande partie (> 50%) des patients avaient reçu au moins un traitement anticancéreux complémentaire après la progression de leur maladie. La durée jusqu'à la survenue d'une dégradation du score FACT-B TOI a été plus longue dans le bras Kadcyla que dans le bras témoin (la durée médiane jusqu'à la progression des symptômes a été de 7,5 mois dans le bras Kadcyla contre 3,5 mois dans le bras témoin; hazard ratio: 0,58; p = 0,022).

Dans une étude de phase II, à un bras, ouverte (TDM4374g), les effets de Kadcyla ont été évalués chez des patients atteints d'une maladie tumorale HER2 positive, incurable et localement avancée ou d'un MBC. Tous les patients avaient reçu préalablement des traitements anti-HER2 spécifiques (trastuzumab et lapatinib) et une chimiothérapie (anthracycline, taxane et capécitabine) dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant pour leur maladie localement avancée ou métastatique. Le nombre médian d'anticancéreux, rapporté au type d'affection respectif, a été de 8,5 (fourchette: 5-19), tandis que les patients atteints d'une maladie métastatique avaient été traités par un nombre médian d'anticancéreux de 7,0 (fourchette: 3-17), incluant tous les médicaments destinés au traitement du cancer du sein.

Les patients (n = 110) ont reçu 3,6 mg/kg de Kadcyla par voie intraveineuse toutes les trois semaines jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable.

Les critères principaux d'efficacité étaient l'ORR, évaluée par un radiologue indépendant, et la durée de la réponse objective. Comme l'évaluation par l'IRC et par le médecin-investigateur l'a montré, l'ORR a été de 32,7% (IC à 95%: 24,1, 42,1), c.-à-d. n = 36 répondeurs. La durée médiane de la réponse selon l'IRC n'a pas été atteinte (IC à 95%, 4,6 mois jusqu'à non évaluable).

5-2 Propriétés pharmacocinétiques

L'analyse pharmacocinétique de population du trastuzumab emtansine n'a montré aucune différence dans l'exposition à Kadcyla sur la base de l'état de la maladie (traitement adjuvant *versus* métastase).

Absorption

Kadcyla est administré par voie intraveineuse. Aucune étude n'a été réalisée avec d'autres formes d'administration.

Distribution

Lors d'une administration intraveineuse de Kadcyla toutes les trois semaines, la pharmacocinétique est linéaire dans la fourchette posologique de 2,4 à 4,8 mg/kg. La clairance a été accélérée chez les patients ayant reçu une dose inférieure ou égale à 1,2 mg/kg.

Chez les patients inclus dans l'étude TDM4370g/BO21977 et dans l'étude BO29738, et ayant reçu 3,6 mg/kg de Kadcyla par voie intraveineuse toutes les trois semaines, la concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) du trastuzumab emtansine dans le cycle 1 s'est élevée à 83,4 ($\pm 16,5$) $\mu\text{g/ml}$ et 72,6 ($\pm 24,3$) $\mu\text{g/ml}$, respectivement. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population après administration intraveineuse, le volume de distribution central du trastuzumab emtansine a été de 3,13 l et a donc correspondu à peu près au volume plasmatique.

In vitro, la liaison moyenne du DM1 aux protéines plasmatiques humaines était de 93%. Le DM1 est un substrat de la P-gp. A la concentration testée la plus élevée de 369 ng/ml, le DM1 n'inhibe pas l'activité *in vitro* de la P-gp.

Métabolisme

Kadcyla est vraisemblablement dégradé par protéolyse dans les lysosomes cellulaires sans participation importante des isoenzymes du cytochrome P450. Les produits de dégradation, comprenant le Lys-MCC-DM1, le MCC-DM1 et le DM1, sont décelables dans le plasma humain à faibles concentrations. Dans l'étude TDM4370g/BO21977 et dans l'étude BO29738, les concentrations maximales moyennes de DM1 dans le cycle 1 après administration de Kadcyla ont été continuellement faibles et se sont élevées en moyenne à 4,61 ($\pm 1,61$) ng/ml et 4,71 ($\pm 2,25$) ng/ml, respectivement.

Les études *in vitro* du métabolisme sur microsomes hépatiques humains permettent de conclure que le DM1, un composant du trastuzumab emtansine, est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 et dans une plus faible mesure par le CYP3A5.

Élimination

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population (PC) après administration intraveineuse de Kadcyla chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif, la clairance de Kadcyla a été de 0,68 l/jour et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) d'environ quatre jours. Aucune accumulation de Kadcyla n'a été constatée après administration de doses répétées en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

Sur la base de l'analyse PC de population, le poids corporel, l'albumine, la somme des plus grands diamètres des lésions cibles d'après les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), le clivage (*Shedding*) du domaine extracellulaire (ECD) de HER2, la concentration initiale de trastuzumab et l'AST ont été identifiés comme des co-variables statistiquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab emtansine. L'ordre de grandeur de l'effet de ces co-variables sur l'exposition au trastuzumab emtansine va toutefois à l'encontre d'un effet cliniquement significatif sur l'exposition à Kadcyla. Dans des études non cliniques, les produits de dégradation du trastuzumab emtansine, comprenant le DM1, le Lys-MCC-DM1 et le MCC-DM1, sont essentiellement éliminés dans la bile, tandis que l'élimination urinaire est minime.

Cinétique pour certains groupes de patients

L'analyse pharmacocinétique de population de Kadcyla ne montre pas d'effets liés à l'origine ethnique. Comme la plupart des patients inclus dans les études cliniques réalisées avec Kadcyla étaient des femmes, l'effet du sexe sur la pharmacocinétique de Kadcyla n'a pas fait l'objet d'une évaluation formelle.

Troubles de la fonction hépatique

Le foie représente un organe d'élimination majeur pour le DM1 et les catabolites contenant du DM1. La pharmacocinétique de trastuzumab emtansine et des catabolites contenant du DM1 a été évaluée après administration de 3,6 mg/kg de Kadcyla à des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif et présentant une fonction hépatique normale ($n = 10$) ou une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A; $n = 10$) ou modérée (Child-Pugh B; $n = 8$).

- Les concentrations plasmatiques de DM1 et de catabolites contenant du DM1 (Lys-MCC-DM1 et MCC-DM1) étaient faibles et comparables chez les patients insuffisants hépatiques et les patients sans insuffisance hépatique.

- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, l'exposition systémique (AUC) au trastuzumab emtansine durant le cycle 1 était environ 38% et 67% inférieure à celle observée chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ($n = 8$) et modérée ($n = 3$), l'exposition au trastuzumab emtansine (AUC) durant le cycle 3 après administration répétée de la dose était comprise dans l'intervalle observé chez les patients présentant une fonction hépatique normale ($n = 9$).

Aucune étude n'a été effectuée sur Kadcyla chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée, et aucune donnée pharmacocinétique de population n'a été recueillie chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Troubles de la fonction rénale

L'analyse pharmacocinétique de population de Kadcyla ne montre pas d'effets liés à la clairance de la créatinine. La pharmacocinétique de Kadcyla a été comparable chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (ClCr): 60-89 ml/min, $n = 254$) ou modérée (ClCr: 30 à 59 ml/min, $n = 53$) et chez les patients présentant une fonction rénale normale

(ClCr $\geq$ 90 ml/min, n = 361). Les données pharmacocinétiques étant limitées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (ClCr: 15-29 ml/min) (n = 1), aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique de population de Kadcylla ne montre pas d'effets liés à l'âge. En ce qui concerne la pharmacocinétique de Kadcylla, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients des groupes d'âge < 65 ans (n = 577), de 65-75 ans (n = 78) et > 75 ans (n = 16).

5-3 Données de sécurité précliniques

Toxicité en cas d'administration répétée

Au cours d'une étude de toxicité à dose unique sur le trastuzumab emtansine chez le rat, une dégénérescence des tubes séminifères avec hémorragie intratesticulaire associée à une augmentation du poids des testicules et de l'épididyme a été observée à des niveaux de doses fortement toxiques (60 mg/kg; soit environ 4 fois l'exposition clinique, sur la base de l'AUC). Chez des rats femelles, la même dose a entraîné des signes d'hémorragie et de nécrose du corps jaune dans les ovaires. Chez des singes recevant du trastuzumab emtansine une fois toutes les trois semaines pendant 12 semaines (quatre doses) à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (environ 7 fois l'exposition clinique, sur la base de l'AUC), des diminutions du poids de l'épididyme, de la prostate, des testicules, des vésicules séminales et de l'utérus ont été observées, l'interprétation de ces effets étant toutefois incertaine en raison du degré variable de maturité sexuelle des animaux enrôlés dans l'étude.

Mutagénicité

Un test de mutation bactérienne inverse *in vitro* n'a montré aucun indice d'activité mutagène du DM1. Un test du micronoyau réalisé *in vivo* avec le trastuzumab emtansine chez le singe cynomolgus n'a pas montré d'anomalies chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse. Dans un test du micronoyau sur moelle osseuse réalisé chez le rat, une formation de micronoyaux a toutefois été observée après une dose unique faible de DM1 dans la fourchette de concentration mesurée chez l'être humain après administration de trastuzumab emtansine, ce qui confirme que Kadcylla a une activité aneugène et/ou clastogène.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée pour déterminer le potentiel carcinogène du trastuzumab emtansine.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude consacrée à la fertilité animale n'a été réalisée pour évaluer l'effet de Kadcylla.

Une toxicité de développement a été constatée sur le plan clinique lors de l'administration du trastuzumab. Par ailleurs, une toxicité de développement de la maytansine a été observée dans des études non cliniques, ce qui suggère que le DM1, le composant actif maytansinoïde, anti-microtubule et cytotoxique du trastuzumab emtansine présente des effets tératogènes et potentiellement embryotoxiques similaires.

Lors d'études au cours desquelles du trastuzumab avait été administré à des guenons gestantes à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg, le trastuzumab passait la barrière placentaire tant lors des phases précoces que tardives de la gestation. Les concentrations de trastuzumab qui en résultaient dans le sang fœtal et dans le liquide amniotique atteignaient approximativement 33% et 25%, respectivement, des concentrations sériques maternelles, mais n'étaient pas associées à des anomalies.

6. Données pharmaceutiques

6-1 Incompatibilités

Ne pas utiliser de solution de dextrose (5%), car celle-ci provoque la formation d'agrégats de la protéine.

Kadcyla ne doit pas être mélangé ou 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

Durée de validité du flacon, fermé : 48 mois

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

Stabilité après ouverture

Stabilité de la solution reconstituée

La solution reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables doit être utilisée immédiatement. Au besoin, les flacons dont le contenu est reconstitué peuvent être conservés pendant jusqu'à 24 heures à 2-8 °C, puis doivent être éliminés.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Stabilité de la solution pour perfusion diluée

La solution de trastuzumab emtansine reconstituée, diluée dans des poches en chlorure de polyvinyle (PVC) ou dans des poches en polyoléfine sans latex et sans PVC contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% ou une solution injectable de chlorure de sodium à 0,45%, peut être conservée avant l'administration pendant jusqu'à 24 heures à 2-8 °C. En cas de dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%, des particules peuvent se former lors du stockage et un filtre de polyéthersulfone intégré de 0,2 µm ou 0,22 µm (PES) est donc nécessaire pour l'administration.

Ne pas congeler la solution pour perfusion diluée contenant le produit reconstitué.

6-3 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (2-8 °C).

Conserver hors de portée des enfants.

6-4 Nature du conditionnement primaire

Poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion en flacon en verre de type I.

6-5 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Il convient d'opérer dans des conditions d'asepsie appropriées. Utiliser des procédures appropriées pour la préparation de médicaments chimiothérapeutiques.

Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et est exclusivement à usage unique. Éliminer tout médicament restant non utilisé.

- Injecter lentement avec une seringue stérile 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon contenant 100 mg de trastuzumab emtansine, ou 8 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon contenant 160 mg de trastuzumab emtansine.
- Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète du contenu. NE PAS SECOUER!
- Conserver le trastuzumab emtansine reconstitué à 2-8 °C; éliminer le trastuzumab emtansine non utilisé après 24 heures.

Avant l'administration, inspecter visuellement la solution reconstituée afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution reconstituée ne doit pas contenir de particules visibles et doit être limpide à légèrement opalescente. La solution reconstituée doit être incolore à brun clair. Ne pas utiliser si la solution reconstituée contient des particules visibles, est trouble ou colorée.

Instructions pour la dilution

Déterminer le volume de solution nécessaire sur la base d'une dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansine par kg de poids corporel (voir «Posologie/Mode d'emploi: Plan de réduction de la dose»):

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{poids corporel (kg)} \times \text{dose (mg/kg)}}{20 \text{ mg/ml (concentration de la solution reconstituée)}}$$

Prélever du flacon la quantité appropriée de solution et l'ajouter dans une poche de perfusion contenant 250 ml de chlorure de sodium à 0,45% ou de chlorure de sodium à 0,9%. Ne pas utiliser de solution de dextrose (5%). En cas d'utilisation d'une solution de chlorure de sodium à 0,45%, il n'est pas nécessaire d'interposer un filtre de polyéthersulfone (PES) de 0,2 µm ou 0,22 µm. En cas d'utilisation d'une solution de chlorure de sodium à 0,9%, il est nécessaire d'interposer un filtre de polyéthersulfone (PES) de 0,2 µm ou 0,22 µm. Une fois préparée, la perfusion doit être immédiatement administrée. Si elle n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur à 2-8 °C pendant jusqu'à 24 heures. La solution pour perfusion ne doit être ni congelée ni secouée pendant le stockage.

Élimination du médicament non utilisé/expiré

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

7. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

8. Références

RCP Suisse du 01/12/2022

AMM N°97/2020 DMP/21/MAJ du 24/08/2020

AMM N°98/2020 DMP/21/MAJ du 24/08/2020