

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Herceptin 600 mg solution injectable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 5 ml contient 600 mg de trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 produit par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Cancer du sein métastatique

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

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

Cancer du sein précoce

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Il est important de vérifier les étiquettes du produit afin de s'assurer que la formulation correcte (intraveineuse ou sous-cutanée à dose fixe) est administrée au patient, conformément à la prescription. La formulation sous-cutanée de Herceptin n'est pas destinée à l'administration intraveineuse et doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée.

Le passage de la formulation intraveineuse de Herceptin à la formulation sous cutanée de Herceptin et vice versa, avec une administration toutes les trois semaines, a été étudié dans l'étude MO22982 (voir rubrique 4.8).

Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Herceptin (trastuzumab) et non Kadcylla (trastuzumab emtansine).

Posologie

La dose recommandée de la formulation sous-cutanée de Herceptin est de 600 mg, quel que soit le poids corporel du patient. Aucune dose de charge n'est requise. Cette dose doit être administrée par voie sous-cutanée pendant 2 à 5 minutes, toutes les trois semaines.

Dans l'étude clinique pivot (BO22227), la formulation sous-cutanée de Herceptin a été administrée en situation néoadjuvante/adjuvante chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce. La chimiothérapie préopératoire se composait de docétaxel (75 mg/m²) suivi par FEC (5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide) à une dose standard.

Voir rubrique 5.1 pour les posologies de la chimiothérapie associée.

Durée du traitement

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

Réduction des doses

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

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

Oubli de dose

Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de la formulation sous-cutanée de Herceptin, il est recommandé d'administrer la dose de 600 mg suivante (c.-à.-d. la dose oubliée) dès que possible. L'intervalle entre deux administrations consécutives de la formulation sous-cutanée de Herceptin ne doit pas être inférieur à trois semaines.

Populations particulières

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

La dose de 600 mg doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée pendant 2 à 5 minutes toutes les trois semaines. Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite. Les nouvelles injections doivent être réalisées à au moins 2,5 cm de l'ancien site et jamais à des endroits où la peau est rouge, avec un bleu, sensible ou dure. Pendant le traitement avec la formulation sous-cutanée de Herceptin, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent de préférence être injectés au niveau de sites différents. Les patients doivent être surveillés pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes pour les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Pour les instructions sur l'utilisation et la manipulation de la formulation sous-cutanée de Herceptin, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines, à la hyaluronidase ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénodépendante.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

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

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

Dysfonctionnement cardiaque

Considérations générales

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

Tous les patients susceptibles d'être traités par Herceptin, en particulier ceux déjà exposés aux anthracyclines et au cyclophosphamide, doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant une anamnèse et un examen clinique, un électrocardiogramme (ECG), un échocardiogramme et/ou une scintigraphie cardiaque (MUGA) ou une imagerie par résonance magnétique. La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant un dysfonctionnement cardiaque. Les évaluations de la fonction cardiaque réalisées à l'initiation du traitement doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de Herceptin. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant de décider d'un traitement par Herceptin.

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

Une évaluation cardiologique formelle doit être envisagée chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires après l'évaluation cardiaque initiale. Chez tous les patients, la fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (par exemple toutes les 12 semaines). La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant un dysfonctionnement cardiaque. Les patients ayant développé un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique peuvent faire l'objet de contrôles plus

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

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

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

Cancer du sein métastatique

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

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

Cancer du sein précoce

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, des évaluations cardiaques identiques à l'évaluation initiale doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de Herceptin. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie contenant une anthracycline, une surveillance supplémentaire est recommandée et doit être réalisée annuellement jusqu'à 5 ans après la dernière administration de Herceptin ou plus longtemps si une diminution durable de la FEVG est observée.

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

Traitement adjuvant

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

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, une augmentation de l'incidence des événements cardiaques symptomatiques et asymptomatiques a été observée lorsque Herceptin (formulation intraveineuse) était administré après une chimiothérapie contenant une anthracycline

comparé à l'administration avec un traitement sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. Cette augmentation était plus marquée lorsque Herceptin (formulation intraveineuse) était administré en association avec des taxanes plutôt qu'administré séquentiellement à des taxanes. Quel que soit le traitement utilisé, la plupart des événements cardiaques symptomatiques sont survenus dans les 18 premiers mois. Dans l'une des trois études cliniques pivots menées pour laquelle un suivi médian de 5,5 ans était disponible (BCIRG006), une augmentation continue du taux cumulé des événements cardiaques symptomatiques ou des effets sur la FEVG a été observée (jusqu'à 2,37 %) chez les patients ayant reçu Herceptin en association avec un taxane après un traitement par une anthracycline, comparé à environ 1 % dans les deux bras comparateurs (anthracycline et cyclophosphamide suivis par taxane et taxane, carboplatine et Herceptin).

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

Traitement néoadjuvant-adjuvant

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce éligibles à un traitement néoadjuvant-adjuvant, Herceptin doit être administré en association aux anthracyclines uniquement chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et uniquement en association à un traitement par anthracycline à faible dose, c.-à.-d. avec des doses cumulées maximales de doxorubicine de 180 mg/m² ou d'épirubicine de 360 mg/m².

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

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

Dans l'étude clinique pivotale MO16432, Herceptin a été administré en association à une chimiothérapie néoadjuvante comprenant trois cycles de doxorubicine (dose cumulée de 180 mg/m²). L'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque symptomatique a été de 1,7 % dans le bras Herceptin.

Dans l'étude clinique pivotale BO22227, Herceptin a été administré en association à une chimiothérapie néoadjuvante qui contenait quatre cycles d'épirubicine (dose cumulée de 300 mg/m²). Après un suivi médian dépassant 70 mois, l'incidence d'insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque congestive était de 0,3 % dans le bras Herceptin intraveineux et de 0,7 % dans le bras Herceptin sous-cutané. Chez les patients de masse corporelle plus faible (< 59 kg, le premier quartile de masse corporelle), la dose fixe utilisée dans le bras Herceptin sous-cutané n'a pas été associée à un risque augmenté d'événements cardiaques ou de diminution significative de la FEVG.

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

Réactions liées à l'administration

La survenue de réactions liées à l'administration est connue avec la formulation sous-cutanée de Herceptin. Une prémédication peut être utilisée afin de réduire le risque d'apparition de réactions liées à l'administration.

Bien que des réactions graves liées à l'administration, incluant une dyspnée, une hypotension, des râles sibilants, un bronchospasme, une tachycardie, une désaturation en oxygène et une détresse respiratoire, n'aient pas été rapportées dans l'étude clinique avec la formulation sous-cutanée de Herceptin, la prudence est nécessaire car celles-ci ont été associées à la formulation intraveineuse. Les patients doivent être surveillés pour les réactions liées à l'administration pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes. Elles peuvent être traitées avec un analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou le paracétamol ou un antihistaminique comme la diphényhydramine. Des réactions graves à Herceptin intraveineux ont pu être traitées favorablement à l'aide de traitements symptomatiques, tels que l'oxygénothérapie, les bêta-mimétiques et les corticostéroïdes. Dans de rares cas, ces réactions sont allées en s'aggravant jusqu'à une issue fatale. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec un stade avancé de la maladie et des facteurs de co-morbidité peuvent présenter un risque accru de réaction liée à l'administration fatale. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par Herceptin (voir rubrique 4.3).

Événements pulmonaires

La prudence est nécessaire avec la formulation sous-cutanée de Herceptin car des événements pulmonaires sévères ont été rapportés lors de l'utilisation de la formulation intraveineuse après sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Ces événements ont occasionnellement été fatals et peuvent survenir lors d'une réaction liée à la perfusion ou de façon retardée. De plus, des cas de pneumopathie interstitielle incluant infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumopathie, épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème aigu du poumon et insuffisance respiratoire ont été rapportés. Les facteurs de risques des pneumopathies interstitielles comprennent un traitement précédent ou concomitant avec d'autres anticancéreux connus pour y être associés tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec des complications liées au stade avancé de la maladie et des facteurs de co-morbidité peuvent présenter un risque accru d'événements pulmonaires. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par Herceptin (voir rubrique 4.3). La prudence est nécessaire en cas de pneumopathies, en particulier pour les patients qui ont eu un traitement concomitant avec des taxanes.

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

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

Effet du trastuzumab sur la pharmacocinétique d'autres agents anticancéreux

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

Cependant, le trastuzumab peut augmenter l'exposition globale à un métabolite de la doxorubicine (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone ou D7D). L'activité biologique du D7D et l'impact clinique d'une élévation de ce dernier n'étaient pas connus.

Les données de l'étude JP16003, une étude à un seul bras de Herceptin (dose de charge de 4 mg/kg en IV et 2 mg/kg en IV toutes les semaines) et du docétaxel (60 mg/m² en IV) chez des femmes Japonaises atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif suggéraient que l'administration concomitante de Herceptin n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique de docétaxel. L'étude JP19959 était une sous-étude de l'étude BO18255 (ToGA) réalisée chez des patients et des patientes Japonais atteints d'un cancer gastrique avancé afin d'étudier la pharmacocinétique de la capécitabine et du cisplatine en association ou non à Herceptin. Les résultats de cette petite sous-étude suggéraient que l'exposition aux métabolites biologiquement actifs de la capécitabine (par exemple, le 5-FU) n'avait pas été modifiée par l'utilisation concomitante du cisplatine ou par celle du cisplatine associé à Herceptin. Cependant, lorsque la capécitabine était associée à Herceptin, des concentrations plus élevées de capécitabine et une demi-vie allongée ont été observées. Les données suggéraient également que la pharmacocinétique du cisplatine n'avait pas été affectée par l'utilisation concomitante de la capécitabine ou par celle de la capécitabine associée à Herceptin.

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

Effet d'agents anticancéreux sur la pharmacocinétique du trastuzumab

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

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

Grossesse

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

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

Allaitement

Une étude menée chez des femelles *Cynomolgus* allaitantes à des doses 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de formulation intraveineuse de Herceptin préconisée chez l'homme, a démontré que le trastuzumab passe dans le lait maternel. La présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'a été associée à aucun événement indésirable sur leur croissance ou leur développement entre la naissance et l'âge de 1 mois. Chez la femme, le passage du trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu. Etant donné que, dans l'espèce humaine, les IgG1 passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson n'est pas connu, la femme ne doit pas allaiter pendant le traitement par Herceptin et les 7 mois qui suivent la dernière administration.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Le profil de sécurité de la formulation sous-cutanée de Herceptin (évalué chez 298 et 297 patients traités respectivement avec la formulation intraveineuse et la formulation sous-cutanée) dans l'étude clinique pivot dans le cancer du sein précoce était généralement similaire au profil de sécurité connu de la formulation intraveineuse.

Les événements indésirables sévères (définis selon la version 3.0 des critères Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (grade \geq 3 selon NCI CTCAE)) étaient

distribués de façon égale entre les deux formulations de Herceptin (52,3 % avec la formulation intraveineuse versus 53,5 % avec la formulation sous-cutanée).

Certains événements/réactions indésirables ont été rapportés avec une fréquence plus élevée pour la formulation sous-cutanée :

- Événements indésirables graves (la plupart d'entre eux étaient identifiés en raison d'une hospitalisation du patient ou d'une prolongation d'une hospitalisation existante) : 14,1 % avec la formulation intraveineuse versus 21,5 % avec la formulation sous-cutanée. La différence de taux d'événements indésirables graves entre les deux formulations était principalement due aux infections avec ou sans neutropénie (4,4 % versus 8,1 %) et aux troubles cardiaques (0,7 % versus 1,7 %) ;
- Infections des plaies post-opératoires (sévères et/ou graves) : 1,7 % avec la formulation intraveineuse versus 3,0 % avec la formulation sous-cutanée ;
- Réactions liées à l'administration : 37,2 % avec la formulation intraveineuse versus 47,8 % avec la formulation sous-cutanée durant la période de traitement ;
- Hypertension : 4,7 % avec la formulation intraveineuse versus 9,8 % avec la formulation sous-cutanée.

Liste tabulée des réactions indésirables avec la formulation intraveineuse

Dans cette rubrique, les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

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

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

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec Herceptin intraveineux en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie dans les études cliniques pivots (N = 8386) et en post-commercialisation

| Classe de systèmes d'organes | Réaction indésirable | Fréquence |
|--|---|------------------|
| Infections et infestations | Infection | Très fréquent |
| | Rhinopharyngite | Très fréquent |
| | Neutropénie avec sepsis | Fréquent |
| | Cystite | Fréquent |
| | Zona | Fréquent |
| | Grippe | Fréquent |
| | Sinusite | Fréquent |
| | Infection cutanée | Fréquent |
| | Rhinite | Fréquent |
| | Infection des voies respiratoires hautes | Fréquent |
| | Infection urinaire | Fréquent |
| | Erysipèle | Fréquent |
| | Cellulite | Fréquent |
| | Pharyngite | Fréquent |
| | Sepsis | Peu fréquent |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes) | Progression d'une tumeur maligne | Indéterminée |
| | Progression d'une tumeur | Indéterminée |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie fébrile | Très fréquent |
| | Anémie | Très fréquent |
| | Neutropénie | Très fréquent |
| | Diminution des globules blancs/leucopénie | Très fréquent |
| | Thrombocytopénie | Très fréquent |
| | Hypoprothrombinémie | Indéterminée |
| | Thrombocytopénie immune | Indéterminée |
| Affections du système immunitaire | Réaction d'hypersensibilité | Fréquent |
| | +Réaction anaphylactique | Indéterminée |
| | +Choc anaphylactique | Indéterminée |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Perte de poids | Très fréquent |
| | Anorexie | Très fréquent |
| | Syndrome de lyse tumorale | Indéterminée |
| | Hyperkaliémie | Indéterminée |
| Affections psychiatriques | Insomnie | Très fréquent |
| | Anxiété | Fréquent |
| | Dépression | Fréquent |
| | Pensées anormales | Fréquent |
| Affections du système nerveux | ¹ Tremblements | Très fréquent |
| | Etourdissements | Très fréquent |
| | Céphalée | Très fréquent |
| | Paresthésie | Très fréquent |
| | Dysgueusie | Très fréquent |
| | Neuropathie périphérique | Fréquent |
| | Hypertonie | Fréquent |
| | Somnolence | Fréquent |
| | Ataxie | Fréquent |
| | Parésie | Rare |
| Oedème cérébral | Indéterminée | |

| Classe de systèmes d'organes | Réaction indésirable | Fréquence |
|--|--|------------------|
| Affections oculaires | Conjonctivite | Très fréquent |
| | Augmentation du larmoiement | Très fréquent |
| | Sécheresse oculaire | Fréquent |
| | Œdème papillaire | Indéterminée |
| | Hémorragie rétinienne | Indéterminée |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Surdité | Peu fréquent |
| Affections cardiaques | ¹ Diminution de la tension artérielle | Très fréquent |
| | ¹ Augmentation de la tension artérielle | Très fréquent |
| | ¹ Rythme cardiaque irrégulier | Très fréquent |
| | ¹ Palpitations | Très fréquent |
| | ¹ Flutter cardiaque | Très fréquent |
| | Diminution de la fraction d'éjection* | Très fréquent |
| | ⁺ Insuffisance cardiaque (congestive) | Fréquent |
| | ⁺ ¹ Tachy-arythmie supra-ventriculaire | Fréquent |
| | Cardiomyopathie | Fréquent |
| | Epanchement péricardique | Peu fréquent |
| | Choc cardiogénique | Indéterminée |
| | Péricardite | Indéterminée |
| | Bradycardie | Indéterminée |
| | Bruit de gallop | Indéterminée |
| Affections vasculaires | Bouffée de chaleur | Très fréquent |
| | ⁺ ¹ Hypotension | Fréquent |
| | Vasodilatation | Fréquent |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | ⁺ ¹ R les sibilants | Très fréquent |
| | ⁺ Dyspnée | Très fréquent |
| | Toux | Très fréquent |
| | Epistaxis | Très fréquent |
| | Rhinorrhée | Très fréquent |
| | ⁺ Pneumonie | Fréquent |
| | Asthme | Fréquent |
| | Troubles pulmonaires | Fréquent |
| | ⁺ Epanchement pleural | Fréquent |
| | Pneumopathie | Rare |
| | ⁺ Fibrose pulmonaire | Indéterminée |
| | ⁺ Détresse respiratoire | Indéterminée |
| | ⁺ Insuffisance respiratoire | Indéterminée |
| | ⁺ Infiltration pulmonaire | Indéterminée |
| | ⁺ Oedème aigu du poumon | Indéterminée |
| | ⁺ Syndrome de détresse respiratoire aiguë | Indéterminée |
| | ⁺ Bronchospasme | Indéterminée |
| | ⁺ Hypoxie | Indéterminée |
| | ⁺ Désaturation en oxygène | Indéterminée |
| | Oedème laryngé | Indéterminée |
| | Orthopnée | Indéterminée |
| Oedème pulmonaire | Indéterminée | |
| Pneumopathie interstitielle | Indéterminée | |

| Classe de systèmes d'organes | Réaction indésirable | Fréquence |
|--|-------------------------------------|------------------|
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée | Très fréquent |
| | Vomissements | Très fréquent |
| | Nausées | Très fréquent |
| | ¹ Oedème labial | Très fréquent |
| | Douleur abdominale | Très fréquent |
| | Dyspepsie | Très fréquent |
| | Constipation | Très fréquent |
| | Stomatite | Très fréquent |
| | Hémorroïdes | Fréquent |
| | Sécheresse buccale | Fréquent |
| Affections hépatobiliaires | Atteinte hépatocellulaire | Fréquent |
| | Hépatite | Fréquent |
| | Sensibilité du foie à la palpation | Fréquent |
| | Ictère | Rare |
| | Insuffisance hépatique | Indéterminée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Erythème | Très fréquent |
| | Rash | Très fréquent |
| | ¹ Oedème facial | Très fréquent |
| | Alopécie | Très fréquent |
| | Trouble unguéal | Très fréquent |
| | Erythrodyesthésie palmo-plantaire | Très fréquent |
| | Acnée | Fréquent |
| | Sécheresse cutanée | Fréquent |
| | Ecchymose | Fréquent |
| | Hyperhydrose | Fréquent |
| | Rash maculopapuleux | Fréquent |
| | Prurit | Fréquent |
| | Onychoclasie | Fréquent |
| | Dermatite | Fréquent |
| | Urticaire | Peu fréquent |
| Angioedème | Indéterminée | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Arthralgie | Très fréquent |
| | ¹ Contraction musculaire | Très fréquent |
| | Myalgie | Très fréquent |
| | Arthrite | Fréquent |
| | Dorsalgie | Fréquent |
| | Douleur osseuse | Fréquent |
| | Spasmes musculaires | Fréquent |
| | Cervicalgie | Fréquent |
| | Douleur des extrémités | Fréquent |
| Affections du rein et des voies urinaires | Trouble rénal | Fréquent |
| | Glomérulonéphrite membraneuse | Indéterminée |
| | Néphropathie glomérulaire | Indéterminée |
| | Insuffisance rénale | Indéterminée |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | Oligohydramnios | Indéterminée |
| | Hypoplasie rénale | Indéterminée |
| | Hypoplasie pulmonaire | Indéterminée |

| Classe de systèmes d'organes | Réaction indésirable | Fréquence |
|--|------------------------------|---------------|
| Affections des organes de reproduction et du sein | Inflammation du sein/mastite | Fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie | Très fréquent |
| | Douleur thoracique | Très fréquent |
| | Frissons | Très fréquent |
| | Fatigue | Très fréquent |
| | Syndrome pseudo-grippal | Très fréquent |
| | Réaction liée à la perfusion | Très fréquent |
| | Douleur | Très fréquent |
| | Fièvre | Très fréquent |
| | Inflammation des muqueuses | Très fréquent |
| | Oedème périphérique | Très fréquent |
| | Malaise | Fréquent |
| Oedème | Fréquent | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Contusion | Fréquent |

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

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

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

Description de réactions indésirables spécifiques

Dysfonctionnement cardiaque

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

Dans trois études cliniques pivots dans le cancer du sein précoce avec Herceptin intraveineux en adjuvant administré en association avec une chimiothérapie, l'incidence des dysfonctionnements cardiaques de grade 3/4 (spécifiquement insuffisance cardiaque congestive symptomatique) a été similaire chez les patients ayant reçu une chimiothérapie seule (c.-à-d. n'ayant pas reçu Herceptin) et chez les patients ayant reçu Herceptin séquentiellement après un taxane (0,3 - 0,4 %). L'incidence a été plus élevée chez les patients ayant reçu Herceptin en association avec un taxane (2,0 %). En situation néoadjuvante, l'expérience de l'administration de Herceptin en association avec un traitement par une anthracycline à faible dose est limitée (voir rubrique 4.4).

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

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

a été démontrée chez 79,5 % des patients. Environ 17 % des événements liés à un dysfonctionnement cardiaque sont survenus après la fin du traitement par Herceptin.

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

Réactions liées à l'administration/réactions d'hypersensibilité

Des réactions liées à l'administration/réactions d'hypersensibilité telles que des frissons et/ou de la fièvre, une dyspnée, une hypotension, des râles sibilants, un bronchospasme, une tachycardie, une désaturation en oxygène, une détresse respiratoire, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements et des céphalées ont été observées dans les études cliniques avec Herceptin (voir rubrique 4.4). Le taux de réactions liées à l'administration de tous grades variait selon les études en fonction de l'indication, de la méthodologie de recueil des données et selon que le trastuzumab était administré en association à une chimiothérapie ou en monothérapie.

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées dans des cas isolés.

Hématotoxicité

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

Événements pulmonaires

Des réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation de Herceptin et ont été associées à une issue fatale. Ceci inclut, de façon non exhaustive, des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon et une insuffisance respiratoire (voir rubrique 4.4).

Description de réactions indésirables spécifiques avec la formulation sous-cutanée

Réactions liées à l'administration

Dans l'étude clinique pivot, le taux de réactions liées à l'administration de tous grades était de 37,2 % avec la formulation intraveineuse de Herceptin et de 47,8 % avec la formulation sous-cutanée. Les réactions sévères de grade 3 ont été rapportées chez respectivement 2,0 % et 1,7 % des patients durant la période de traitement. Aucune réaction sévère de grade 4 ou 5 n'a été observée. Toutes les réactions liées à l'administration sévères avec la formulation sous-cutanée de Herceptin sont survenues durant l'administration en association à une chimiothérapie. La réaction sévère la plus fréquente était l'hypersensibilité au médicament.

Les réactions systémiques incluait une hypersensibilité, une hypotension, une tachycardie, une toux et une dyspnée. Les réactions locales incluait un érythème, un prurit, un œdème, un rash et une douleur au site d'injection.

Infections

Le taux d'infections sévères (grade ≥ 3 selon NCI CTCAE) était de 5,0 % dans le bras formulation intraveineuse de Herceptin versus 7,1 % dans le bras formulation sous-cutanée de Herceptin.

Le taux d'infections graves (la plupart d'entre elles étaient identifiées en raison d'une hospitalisation du patient ou d'une prolongation d'une hospitalisation existante) était de 4,4 % dans le bras formulation intraveineuse de Herceptin et de 8,1 % dans le bras formulation sous-cutanée de Herceptin. La différence entre les formulations était principalement observée durant la phase de traitement en adjuvant (monothérapie) et était principalement due aux infections des plaies post-opératoires, mais également à différentes autres infections comme des infections des voies respiratoires, des pyélonéphrites aiguës et des septicémies. Ces événements se sont résolus en moyenne dans les 13 jours dans le bras de traitement Herceptin intraveineux et dans les 17 jours dans le bras de traitement Herceptin sous-cutané.

Hypertension

Dans l'étude clinique pivot BO22227, il y a eu plus du double de patients présentant une hypertension de tous grades avec la formulation sous-cutanée de Herceptin (4,7 % avec la formulation intraveineuse versus 9,8 % avec la formulation sous-cutanée), avec une proportion plus élevée de patients avec des événements sévères (grade ≥ 3 selon NCI CTCAE) (< 1 % avec la formulation intraveineuse versus 2,0 % avec la formulation sous-cutanée). Tous les patients à l'exception d'un seul ayant présenté une hypertension sévère avaient un antécédent d'hypertension avant leur entrée dans l'étude clinique. Certains des événements sévères sont survenus le jour de l'injection.

Les détails des mesures de réduction du risque conformes au plan de gestion des risques européen sont présentés à la rubrique 4.4.

Immunogénicité

Dans l'étude clinique de traitement néoadjuvant-adjuvant du cancer du sein précoce (BO22227), après un suivi médian dépassant 70 mois, 10,1 % (30/296) des patients traités avec la formulation Herceptin intraveineux et 15,9 % (47/295) des patients recevant le flacon Herceptin sous-cutané ont développé des anticorps anti-trastuzumab. Des anticorps anti-trastuzumab neutralisants ont été décelés dans des échantillons post-administration chez 2 des 30 patients dans le bras Herceptin intraveineux et 3 des 47 patients dans le bras Herceptin sous-cutané. 21,0 % des patients traités avec la formulation sous-cutanée de Herceptin ont développé des anticorps contre l'excipient hyaluronidase (rHuPH20).

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

Passage de la formulation intraveineuse de Herceptin à la formulation sous-cutanée de Herceptin et vice versa

L'étude MO22982 a étudié le passage de la formulation intraveineuse de Herceptin à la formulation sous-cutanée de Herceptin avec l'objectif principal d'évaluer la préférence du patient vis-à-vis de l'administration du trastuzumab soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée. Dans cet essai, deux cohortes (l'une utilisant la formulation sous-cutanée en flacon et l'autre utilisant la formulation sous-cutanée en dispositif d'administration) ont été étudiées en utilisant un schéma à 2 bras, en cross-over, avec 488 patients randomisés dans l'une des deux séquences de traitement par Herceptin

administré toutes les trois semaines (IV [Cycles 1-4] → SC [Cycles 5-8] ou SC [Cycles 1-4] → IV [Cycles 5-8]). Les patients étaient soit naïfs de traitement par Herceptin IV (20,3 %), soit pré-traités par Herceptin IV (79,7 %). Pour la séquence IV→SC (combinaison des cohortes SC en flacon et SC en dispositif d'administration), les taux des événements indésirables (tous grades confondus) décrits avant le passage d'une formulation à une autre (Cycles 1-4) et après le passage d'une formulation à une autre (Cycles 5-8) étaient respectivement de 53,8 % vs. 56,4 % ; pour la séquence SC→IV (combinaison des cohortes SC en flacon et SC en dispositif d'administration), les taux des événements indésirables (tous grades confondus) décrits avant et après le passage d'une formulation à une autre étaient respectivement de 65,4 % vs. 48,7 %. Avant le passage d'une formulation à une autre (Cycles 1-4), les taux des événements indésirables graves, des événements indésirables de grade 3 et des arrêts de traitement dus à des événements indésirables étaient faibles (< 5 %) et similaires aux taux observés après le passage d'une formulation à une autre (Cycles 5-8). Aucun événement indésirable de grade 4 ou de grade 5 n'a été rapporté.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 960 mg de formulation sous-cutanée de Herceptin ont été administrées sans effets indésirables rapportés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, anticorps monoclonal, Code ATC : L01XC03

La formulation sous-cutanée de Herceptin contient de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), une enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des médicaments co-administrés lors d'une administration par voie sous-cutanée.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein. Des études montrent que la survie sans maladie est plus courte chez les patients atteints d'un cancer du sein dont les tumeurs surexpriment HER2 que chez les patients dont les tumeurs ne présentent pas cette surexpression. Le domaine extracellulaire du récepteur (ECD, p105) peut passer dans la circulation sanguine et être dosé dans les échantillons sériques.

Mécanisme d'action

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

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

Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2 dans le cancer du sein
Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs surexpriment HER2 ou amplifient le gène HER2, déterminé par une analyse précise et validée. La surexpression HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés (voir rubrique 4.4). L'amplification du gène HER2 doit être détectée par FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) ou par CISH (Chromogenic In Situ Hybridisation) sur des fragments tumoraux fixés. Les patients pourront bénéficier du traitement par Herceptin s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par immunohistochimie ou par un résultat positif par FISH ou par CISH.

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

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

Tableau 2 : Grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie

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

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

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

Pour les instructions complètes sur la réalisation et l'interprétation des tests, merci de vous référer à la notice des tests FISH et CISH homologués. Les recommandations nationales sur le test HER2 peuvent également s'appliquer.

Pour toutes les autres méthodes qui peuvent être utilisées pour évaluer la surexpression de la protéine HER2 ou l'amplification du gène HER2, les analyses devront être réalisées uniquement par des laboratoires rompus aux techniques de pointe et qui utilisent des méthodes validées. De telles méthodes doivent être suffisamment précises et exactes pour démontrer la surexpression HER2 et être capables de distinguer une surexpression HER2 modérée (équivalent à 2+) d'une surexpression HER2 élevée (équivalent à 3+).

Efficacité et sécurité clinique

Cancer du sein métastatique

Formulation intraveineuse

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

Herceptin a également été utilisé en association avec le paclitaxel ou le docétaxel chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour leur cancer métastatique. Les patients ayant précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines ont été traités avec le paclitaxel (175 mg/m² par perfusion pendant 3 heures), avec ou sans Herceptin. Dans l'étude pivot avec le docétaxel (100 mg/m² en perfusion pendant 1 heure), avec ou sans Herceptin, 60 % des patients avaient précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines. Les patients ont été traités par Herceptin jusqu'à progression de la maladie.

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

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

La principale méthode utilisée pour déterminer la positivité du test HER2 dans l'étude clinique du docétaxel, avec ou sans Herceptin, était l'immunohistochimie. Un test FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) a été utilisé chez une minorité de patients. Dans cette étude, 87 % des patients inclus avaient un statut HER2 qui était IHC3+, et 95 % des patients inclus avaient un statut HER2 qui était IHC3+ et/ou FISH positif.

Administration hebdomadaire dans le cancer du sein métastatique

Les données d'efficacité recueillies à partir des études cliniques en monothérapie et en association sont résumées dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Données d'efficacité des études cliniques en monothérapie et en association

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

TTP = Time To Progression (délai avant progression); " ne " indique qu'il n'a pas pu être estimé ou n'a pas encore été atteint.

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

Traitement associant Herceptin et l'anastrozole

Herceptin a été étudié en association à l'anastrozole en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique, chez des patientes ménopausées surexprimant HER2 et ayant des récepteurs hormonaux positifs (ex. récepteurs à l'œstrogène et/ou récepteurs à la progestérone). La survie sans progression a été doublée dans le bras Herceptin plus anastrozole comparé à l'anastrozole seul (4,8 mois versus 2,4 mois). Pour les autres paramètres, l'association Herceptin plus anastrozole a amélioré : la réponse globale (16,5 % versus 6,7 %), le bénéfice clinique (42,7 % versus 27,9 %), le temps jusqu'à progression (4,8 mois versus 2,4 mois). Pour le délai de réponse et la durée de la réponse, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux bras. La médiane de survie globale a été prolongée jusqu'à 4,6 mois pour les patients du bras Herceptin plus anastrozole. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Toutefois, plus de la moitié des patientes du groupe anastrozole seul ont reçu un traitement à base de Herceptin après progression de la maladie.

Administration toutes les trois semaines dans le cancer du sein métastatique

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

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

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

TTP = Time To Progression (délai avant progression); " ne " indique qu'il n'a pas pu être estimé ou n'a pas encore été atteint.

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

Sites de progression

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

Cancer du sein précoce (situation adjuvante)

Formulation intraveineuse

Un cancer du sein précoce est défini comme un carcinome primitif du sein, infiltrant, non métastatique.

En situation de traitement adjuvant, Herceptin a été évalué dans quatre grandes études cliniques multicentriques, randomisées :

- L'étude BO16348 comparant Herceptin une fois toutes les trois semaines pendant 1 an et 2 ans de traitement versus observation chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie (si indiquée). De plus, une comparaison du traitement par Herceptin pendant 1 an versus 2 ans a été réalisée. Les patients traités par Herceptin ont reçu une dose de charge initiale de 8 mg/kg, suivie de 6 mg/kg toutes les trois semaines pendant 1 an ou 2 ans.

- Les études NSABP B-31 et NCCTG N9831, qui ont fait l'objet d'une analyse groupée, ont évalué l'intérêt clinique de l'association d'un traitement par Herceptin avec le paclitaxel après une chimiothérapie associant doxorubicine et cyclophosphamide (AC). En outre, l'étude NCCTG N9831 a également évalué l'ajout de façon séquentielle de Herceptin à une chimiothérapie AC → P (paclitaxel) chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie.
- L'étude BCIRG 006 a évalué l'ajout d'un traitement par Herceptin au docétaxel, soit après une chimiothérapie AC, soit en association avec le docétaxel et le carboplatine chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie.

Dans l'étude BO16348, les cancers du sein précoces étaient limités aux adénocarcinomes primitifs du sein, infiltrants, opérables, avec atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire si la tumeur mesurait au moins 1 cm de diamètre.

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

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

Les résultats d'efficacité de l'étude BO16348 après un suivi médian de 12 mois* et de 8 ans** sont résumés dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude BO16348

| Paramètre | Suivi médian de 12 mois* | | Suivi médian de 8 ans** | |
|---|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| | Observation N = 1693 | Herceptin 1 an N = 1693 | Observation N = 1697*** | Herceptin 1 an N = 1702*** |
| Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) | | | | |
| - Nombre de patients avec événement | 219 (12,9 %) | 127 (7,5 %) | 570 (33,6 %) | 471 (27,7 %) |
| - Nombre de patients sans événement | 1474 (87,1 %) | 1566 (92,5 %) | 1127 (66,4 %) | 1231 (72,3 %) |
| Valeur de p versus Observation | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Hazard Ratio versus Observation | 0,54 | | 0,76 | |
| Survie sans récurrence (Recurrence-free survival - RFS) | | | | |
| - Nombre de patients avec événement | 208 (12,3 %) | 113 (6,7 %) | 506 (29,8 %) | 399 (23,4 %) |
| - Nombre de patients sans événement | 1485 (87,7 %) | 1580 (93,3 %) | 1191 (70,2 %) | 1303 (76,6 %) |
| Valeur de p versus Observation | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Hazard Ratio versus Observation | 0,51 | | 0,73 | |
| Survie sans maladie à distance (Distant disease-free survival – DDFS) | | | | |
| - Nombre de patients avec événement | 184 (10,9 %) | 99 (5,8 %) | 488 (28,8 %) | 399 (23,4 %) |
| - Nombre de patients sans événement | 1508 (89,1 %) | 1594 (94,6 %) | 1209 (71,2 %) | 1303 (76,6 %) |
| Valeur de p versus Observation | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Hazard Ratio versus Observation | 0,50 | | 0,76 | |
| Survie globale (décès) | | | | |
| - Nombre de patients avec événement | 40 (2,4 %) | 31 (1,8 %) | 350 (20,6 %) | 278 (16,3 %) |
| - Nombre de patients sans événement | 1653 (97,6 %) | 1662 (98,2 %) | 1347 (79,4 %) | 1424 (83,7 %) |
| Valeur de p versus Observation | 0,24 | | 0,0005 | |
| Hazard Ratio versus Observation | 0,75 | | 0,76 | |

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

**Analyse finale (incluant un cross-over de 52 % des patients du bras observation dans le bras Herceptin)

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

Les résultats d'efficacité issus de l'analyse d'efficacité intermédiaire ont atteint le seuil statistique prédéfini dans le protocole pour la comparaison de 1 an de traitement par Herceptin versus observation. Après un suivi médian de 12 mois, le hazard ratio (HR) pour la survie sans maladie (DFS) était de 0,54 (IC à 95 % [0,44 – 0,67]), ce qui se traduit par une différence en bénéfice absolu, en terme de survie sans maladie à 2 ans, de 7,6 points (85,8 % versus 78,2 %) en faveur du bras Herceptin.

Une analyse finale réalisée après un suivi médian de 8 ans a montré qu'un traitement par Herceptin de 1 an est associé à une réduction du risque de 24 % comparé à l'observation uniquement (HR = 0,76, IC à 95 % [0,67 – 0,86]). Ceci se traduit par une différence en bénéfice absolu, en terme de survie sans maladie à 8 ans, de 6,4 points en faveur du traitement de 1 an par Herceptin.

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

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

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

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

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

- paclitaxel intraveineux - 80 mg/m² par perfusion intraveineuse continue, administré chaque semaine pendant 12 semaines.
- ou
- paclitaxel intraveineux - 175 mg/m² par perfusion intraveineuse continue, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 1 de chaque cycle).

Les résultats d'efficacité de l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG 9831 au moment de l'analyse finale de DFS* sont résumés dans le tableau 6. La durée médiane de suivi a été de 1,8 ans pour les patients du bras AC → P et de 2,0 ans pour les patients du bras AC → PH.

Tableau 6 : Résumé des résultats d'efficacité de l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG au moment de l'analyse finale de DFS*

| Paramètre | AC→P (N=1679) | AC→PH (N=1672) | Hazard Ratio vs AC→P (IC 95 %) Valeur de p |
|--|------------------|-------------------|---|
| Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) N patients avec événement (%) | 261 (15,5) | 133 (8,0) | 0,48 (0,39 - 0,59) p < 0,0001 |
| Récidive à distance N patients avec événement | 193 (11,5) | 96 (5,7) | 0,47 (0,37 - 0,60) p < 0,0001 |
| Décès (Survie globale) N patients avec événement | 92 (5,5) | 62 (3,7) | 0,67 (0,48 - 0,92) p = 0,014** |

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

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

**La valeur de p pour la survie globale n'a pas franchi la limite statistique pré-établie pour la comparaison de AC→PH versus AC→P

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

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

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

Les résultats finaux de survie globale de l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sont résumés dans le tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7 : Analyse finale de la survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831

| Paramètre | AC→P (N = 2032) | AC→PH (N = 2031) | Valeur de p versus AC→P | Hazard Ratio versus AC→P (IC à 95 %) |
|---|--------------------|---------------------|----------------------------|---|
| Décès (Survie globale) N patients avec événement (%) | 418 (20,6 %) | 289 (14,2 %) | < 0,0001 | 0,64 (0,55 - 0,74) |

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

L'analyse de la DFS a également été réalisée lors de l'analyse finale de la survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831. Les résultats actualisés de l'analyse de la DFS (HR stratifié = 0,61 ; IC à 95 % [0,54 – 0,69]) ont montré un bénéfice similaire de la DFS comparé à l'analyse primaire finale de DFS, malgré 24,8 % des patients du bras AC→P ayant fait l'objet d'un cross-over pour recevoir Herceptin. A 8 ans, le taux de survie sans maladie a été estimé à 77,2 % (IC à 95 % : 75,4 – 79,1) dans le bras AC→PH, soit un bénéfice absolu de 11,8 % comparé au bras AC→P.

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

Le docétaxel a été administré de la façon suivante :

- docétaxel intraveineux - 100 mg/m² par perfusion intraveineuse sur 1 heure, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 2 du premier cycle de docétaxel, puis jour 1 de chaque cycle suivant),

ou

- docétaxel intraveineux - 75 mg/m² par perfusion intraveineuse sur 1 heure, administré toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (jour 2 du cycle 1, puis jour 1 de chaque cycle suivant)

suivi par :

- carboplatine – pour atteindre une ASC = 6 mg/ml/min administré par perfusion intraveineuse sur 30-60 minutes toutes les 3 semaines pendant 6 cycles au total

Herceptin a été administré une fois par semaine avec la chimiothérapie, puis ensuite toutes les 3 semaines pendant 52 semaines au total.

Les résultats d'efficacité de l'étude BCIRG 006 sont résumés dans les tableaux 8 et 9. La durée médiane de suivi a été de 2,9 ans dans le bras AC→D et de 3,0 ans dans chacun des bras AC→DH et DCarbH.

Tableau 8 : Résumé des analyses d'efficacité BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

| Paramètre | AC→D (N=1073) | AC→DH (N=1074) | Hazard Ratio vs AC→D (IC 95 %) Valeur de p |
|--|------------------|-------------------|---|
| Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) N patients avec événement | 195 | 134 | 0,61 (0,49 - 0,77) p < 0,0001 |
| Récidive à distance N patients avec événement | 144 | 95 | 0,59 (0,46 - 0,77) p < 0,0001 |
| Décès (Survie globale) N patients avec événement | 80 | 49 | 0,58 (0,40 - 0,83) p = 0,0024 |

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

Tableau 9 : Résumé des analyses d'efficacité BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

| Paramètre | AC→D (N=1073) | DCarbH (N=1074) | Hazard Ratio vs AC→D (IC 95 %) Valeur de p |
|--|------------------|--------------------|---|
| Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) N patients avec événement | 195 | 145 | 0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003 |
| Récidive à distance N patients avec événement | 144 | 103 | 0,65 (0,50 - 0,84) p = 0,0008 |
| Décès (Survie globale) N patients avec événement | 80 | 56 | 0,66 (0,47 - 0,93) p = 0,0182 |

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

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

Dans l'étude BCIRG 006, 213/1075 patients dans le bras DCarbH (TCH), 221/1074 patients dans le bras AC→DH (AC→TH) et 217/1073 patients dans le bras AC→D (AC→T) ont présenté un statut de performance de Karnofsky ≤ 90 (soit 80, soit 90). Aucun bénéfice en terme de survie sans maladie (DFS) n'a été observé dans ce sous-groupe de patients (hazard ratio = 1,16, IC 95 % [0,73 - 1,83] pour le bras DCarbH (TCH) versus le bras AC→D (AC→T) ; hazard ratio 0,97, IC 95 % [0,60 - 1,55] pour le bras AC→DH (AC→TH) versus le bras AC→D).

De plus, une analyse exploratoire post-hoc a été réalisée sur les données issues de l'analyse groupée des études cliniques NSABP B-31/NCCTG N9831* et de l'étude clinique BCIRG006 en combinant les événements de la survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques. Les résultats sont résumés dans le tableau 10 :

Tableau 10 : Résultats de l'analyse exploratoire post-hoc de l'analyse groupée des études NSABP B-31/NCCTG N9831* et BCIRG006 combinant les événements de la survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques

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

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; D : docétaxel ; Carb : carboplatine ; H : trastuzumab

IC = intervalle de confiance

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

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

Cancer du sein précoce (situation néoadjuvante-adjuvante)

Formulation intraveineuse

A ce jour, aucun résultat comparant l'efficacité de Herceptin administré en association à une chimiothérapie en situation adjuvante avec celle obtenue en situation néoadjuvante-adjuvante n'est disponible.

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

néoadjuvante associée à un traitement néoadjuvant-adjuvant avec Herceptin, soit une chimiothérapie néoadjuvante seule.

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

- Doxorubicine 60 mg/m² et paclitaxel 150 mg/m², administré toutes les 3 semaines pendant 3 cycles,

suivi par

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

suivi par

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

suivi après la chirurgie par

- des cycles supplémentaires de Herceptin en adjuvant (pour compléter 1 an de traitement).

Les résultats d'efficacité de l'étude MO16432 sont résumés dans le tableau 11. La durée médiane de suivi dans le bras Herceptin a été de 3,8 ans.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité de l'étude MO16432

| Paramètre | Chimiothérapie + Herceptin (n = 115) | Chimiothérapie seule (n = 116) | Hazard Ratio (IC 95 %) Valeur de p |
|---|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Survie sans événement | | | |
| N patients avec événement | 46 | 59 | 0,65 (0,44 - 0,96) p = 0,0275 |
| Total des réponses pathologiques complètes* (IC 95 %) | 40 % (31,0 - 49,6) | 20,7 % (13,7 - 29,2) | p = 0,0014 |
| Survie globale | | | |
| N patients avec événement | 22 | 33 | 0,59 (0,35 - 1,02) p = 0,0555 |

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

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

Formulation sous-cutanée

L'étude BO22227 a été conçue afin de démontrer la non-infériorité du traitement avec la formulation sous-cutanée de Herceptin versus la formulation intraveineuse de Herceptin, sur la base de co-critères principaux d'évaluation de pharmacocinétique et d'efficacité (la C_{min} du trastuzumab de la prédose du cycle 8 et la pCR lors de la chirurgie définitive, respectivement). Un total de 595 patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif, opérable ou localement avancé, incluant un cancer du sein inflammatoire, ont reçu huit cycles de la formulation intraveineuse de Herceptin ou de la formulation sous-cutanée de Herceptin, en association à une chimiothérapie (4 cycles de docétaxel à 75 mg/m² en perfusion intraveineuse, suivis de 4 cycles de FEC ([5-fluorouracile à 500 mg/m² ; épiorubicine à 75 mg/m² ; cyclophosphamide à 500 mg/m², chacun en bolus ou perfusion intraveineux]), suivis d'une chirurgie et d'un traitement poursuivi avec la formulation intraveineuse de Herceptin ou la formulation sous-cutanée de Herceptin, comme initialement randomisé, pour 10 cycles supplémentaires pendant

une durée totale de un an de traitement.

L'analyse du co-critère principal d'évaluation d'efficacité, la réponse pathologique complète ou pCR, définie comme l'absence de cellules néoplasiques invasives dans le sein, a montré des taux de 40,7 % (IC 95 % [34,7 - 46,9]) dans le bras Herceptin intraveineux et de 45,4 % (IC à 95 % [39,2 - 51,7]) dans le bras Herceptin sous-cutané, soit une différence de 4,7 points de pourcentage en faveur du bras Herceptin sous-cutané. La limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % pour la différence des taux de pCR était de - 4,0, démontrant la non-infériorité de Herceptin sous-cutané pour le co-critère principal.

Tableau 12 : Résumé de la Réponse pathologique Complète (pCR)

| | Herceptin IV (N = 263) | Herceptin SC (N = 260) |
|--|---------------------------|---------------------------|
| pCR (absence de cellules cancéreuses invasives dans le sein) | 107 (40,7 %) | 118 (45,4 %) |
| Non-répondeurs | 156 (59,3 %) | 142 (54,6 %) |
| IC 95 % exact pour le taux* de pCR | (34,7 ; 46,9) | (39,2 ; 51,7) |
| Différence de pCR (bras SC moins bras IV) | 4,70 | |
| Limite inférieure unilatérale de l'IC 97,5 % pour la différence de pCR** | - 4,0 | |

*Intervalle de confiance pour un échantillon binomial en utilisant la méthode Pearson-Clopper

**Une correction de continuité de Anderson et Hauck (1986) a été utilisée dans ce calcul

Des analyses avec un suivi à plus long terme d'une durée médiane supérieure à 40 mois ont corroboré la non-infériorité de l'efficacité de Herceptin sous-cutané comparé à Herceptin intraveineux avec des résultats comparables pour à la fois la survie sans événement (event-free survival EFS) et la survie globale (overall survival OS) (taux d'EFS à 3 ans de 73 % dans le bras Herceptin intraveineux et de 76 % dans le bras Herceptin sous-cutané et taux d'OS à 3 ans de 90 % dans le bras Herceptin intraveineux et de 92 % dans le bras Herceptin sous-cutané).

Pour la non-infériorité du co-critère principal pharmacocinétique, la valeur de C_{min} du trastuzumab à l'état d'équilibre à la fin du cycle 7 de traitement, se référer à la rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques.

L'analyse finale après un suivi médian dépassant 70 mois a montré une survie sans événement (EFS) et une survie globale (OS) similaires entre les patients ayant reçu Herceptin intraveineux et ceux ayant reçu Herceptin sous-cutané. Le taux d'EFS à 6 ans était de 65 % dans les deux bras (population ITT : HR = 0,98 ; IC à 95 % [0,74 – 1,29]) et le taux d'OS à 6 ans de 84 % dans les deux bras (population ITT : HR = 0,94 ; IC à 95 % [0,61 – 1,45]).

Concernant le profil de sécurité comparé, se référer à la rubrique 4.8.

L'étude MO28048 a étudié la sécurité de la formulation sous-cutanée de Herceptin en traitement adjuvant de patients atteint d'un cancer du sein précoce HER2 positif ayant été inclus, soit dans la cohorte Herceptin sous-cutané en flacon (N = 1868 patients, dont 20 patients recevant un traitement néoadjuvant), soit dans la cohorte Herceptin sous-cutané en dispositif d'administration (N = 710 patients, dont 21 patients recevant un traitement néoadjuvant). Cette étude n'a pas conduit à de nouveaux signaux de sécurité. Les résultats étaient cohérents avec le profil de sécurité connu des formulations Herceptin intraveineux et Herceptin sous-cutané. De plus, le traitement de patients de masse corporelle plus faible avec une dose fixe de Herceptin sous-cutané en adjuvant d'un cancer du sein précoce n'a pas été associé à une augmentation du risque de sécurité, d'événements indésirables et d'événements indésirables graves, comparé à des patients de masse corporelle plus élevée. Les

résultats finaux de l'étude BO22227 après un suivi médian dépassant 70 mois étaient également cohérents avec le profil de sécurité connu des formulations Herceptin intraveineux et Herceptin sous-cutané et aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du trastuzumab à une dose de 600 mg administrée toutes les trois semaines par voie sous-cutanée a été comparée à la voie intraveineuse (dose de charge de 8 mg/kg, dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les trois semaines) dans l'étude de phase III BO22227. Les résultats pharmacocinétiques pour le co-critère principal d'évaluation, la C_{\min} de la prédose du cycle 8, ont montré une non-infériorité de Herceptin sous-cutané comparé à la dose intraveineuse de Herceptin ajustée à la masse corporelle.

La C_{\min} moyenne pendant la phase de traitement néoadjuvant, à la prédose du cycle 8, était plus élevée dans le bras Herceptin sous-cutané (78,7 µg/ml) que dans le bras Herceptin intraveineux (57,8 µg/ml) de l'étude. Pendant la phase de traitement adjuvant, à la pré-dose du cycle 13, les valeurs de C_{\min} moyennes étaient de 90,4 µg/ml et de 62,1 µg/ml respectivement. Sur la base des données observées dans l'étude BO22227, l'état d'équilibre avec la formulation intraveineuse a été atteint au cycle 8. Avec la formulation sous-cutanée de Herceptin, les concentrations étaient quasiment à l'équilibre après l'administration du cycle 7 (prédose du cycle 8), avec une faible augmentation de la concentration (< 15 %) jusqu'au cycle 13. La C_{\min} moyenne à la prédose sous-cutanée du cycle 18 était de 90,7 µg/ml et était similaire à celle du cycle 13, suggérant l'absence d'augmentation supplémentaire après le cycle 13.

Le T_{\max} médian après l'administration sous-cutanée était d'environ 3 jours, avec une variabilité inter-individuelle élevée (intervalle de 1 à 14 jours). La C_{\max} moyenne était, de façon attendue, plus basse dans le bras avec la formulation sous-cutanée de Herceptin (149 µg/ml) que dans le bras intraveineux (valeur en fin de perfusion : 221 µg/ml).

L' $AUC_{0-21 \text{ jours}}$ moyenne après la dose du cycle 7 était environ 10 % plus élevée avec la formulation sous-cutanée de Herceptin comparé à la formulation intraveineuse de Herceptin, avec des valeurs d' AUC moyennes respectives de 2268 µg/ml/jour et de 2056 µg/ml/jour. L' $AUC_{0-21 \text{ jours}}$ après la dose du cycle 12 était environ 20 % plus élevée avec la formulation sous-cutanée de Herceptin qu'avec la formulation intraveineuse de Herceptin, avec des valeurs d' AUC moyennes respectives de 2610 µg/ml/jour et de 2179 µg/ml/jour. En raison de l'impact significatif de la masse corporelle sur la clairance du trastuzumab et de l'utilisation d'une dose fixe pour l'administration sous-cutanée, la différence d'exposition entre l'administration intraveineuse et sous-cutanée était dépendante de la masse corporelle : chez les patients avec une masse corporelle < 51 kg, l' AUC moyenne à l'équilibre était environ 80 % plus élevée après le traitement sous-cutané qu'après le traitement intraveineux alors que dans le groupe avec la masse corporelle la plus élevée (> 90 kg), l' AUC était 20 % plus basse après le traitement sous-cutané qu'après le traitement intraveineux.

Un modèle pharmacocinétique de population avec une élimination parallèle linéaire et non-linéaire à partir du compartiment central a été établi en utilisant des données pharmacocinétiques poolées de Herceptin sous-cutané et Herceptin intraveineux issues de l'étude de phase III BO22227 afin de décrire les concentrations pharmacocinétiques observées après l'administration de Herceptin intraveineux et de Herceptin sous-cutané chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce. La biodisponibilité de la formulation sous-cutanée du trastuzumab a été estimée à 77,1 % et la constante de vitesse d'absorption du premier ordre a été estimée à 0,4 jour⁻¹. La clairance linéaire était de 0,111 l/jour et le volume du compartiment central (V_c) était de 2,91 l. Les valeurs des paramètres de Michaelis-Menten étaient de 11,9 mg/jour et de 33,9 µg/ml pour V_{\max} et K_m , respectivement. La masse

corporelle et l'alanine aminotransférase sérique (SGPT/ALAT) ont montré une influence statistiquement significative sur la pharmacocinétique. Cependant, les simulations ont démontré qu'aucun ajustement de posologie n'était nécessaire chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce. Les valeurs du paramètre d'exposition estimées par pharmacocinétique de population (médiane et 5^{ème} - 95^{ème} percentiles) pour les schémas posologiques de Herceptin sous-cutané chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce sont présentées dans le tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 : Valeurs d'exposition pharmacocinétique prédites par pharmacocinétique de population (médiane et 5^{ème} - 95^{ème} percentiles) pour le schéma posologique de Herceptin sous-cutané 600 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce

| Type de tumeur primitive et schéma posologique | Cycle | N | C _{min} (µg/ml) | C _{max} (µg/ml) | ASC _{0-21 jours} (µg.jour/ml) |
|--|----------------------------|-----|--------------------------|--------------------------|--|
| 600 mg de Herceptin sous-cutané toutes les trois semaines dans le cancer du sein précoce | Cycle 1 | 297 | 28,2 (14,8 – 40,9) | 79,3 (56,1 – 109) | 1065 (718 – 1504) |
| | Cycle 7 (état d'équilibre) | 297 | 75,0 (35,1 – 123) | 149 (86,1 – 214) | 2337 (1258 – 3478) |

Elimination du trastuzumab de la circulation (washout)

La période d'élimination du trastuzumab de la circulation (washout) a été évaluée après une administration sous-cutanée en utilisant le modèle pharmacocinétique de population. Les résultats de ces simulations indiquent qu'au moins 95 % des patients atteindront des concentrations < 1 µg/ml (environ 3 % de la C_{min,équ} prédite par pharmacocinétique de population ou environ 97 % de washout) dans les 7 mois.

5.3 Données de sécurité préclinique

Herceptin intraveineux

Il n'a été relevé aucun signe de toxicité aiguë ou chronique dose dépendante lors d'études ayant duré jusqu'à 6 mois, ni aucune toxicité pour la reproduction dans les études portant sur la tératogénèse, la fertilité des femelles ou la toxicité en fin de gestation/passage transplacentaire. Herceptin n'est pas génotoxique. Une étude avec le tréhalose, un important excipient entrant dans la composition du produit, n'a révélé aucune toxicité.

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

Herceptin sous-cutané

Une étude à dose unique chez des lapins et une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines chez des singes cynomolgus ont été menées. L'étude chez le lapin a été réalisée afin d'examiner spécifiquement les aspects de tolérance locale. L'étude de 13 semaines a été effectuée pour confirmer le fait que le changement de voie d'administration et l'utilisation du nouvel excipient hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) n'avait pas d'effet sur les caractéristiques de sécurité de Herceptin. La formulation sous-cutanée de Herceptin a été localement et systématiquement bien tolérée.

La hyaluronidase est présente dans la majorité des tissus du corps humain. Les données non-cliniques de la

hyaluronidase humaine recombinante n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme sur la base des études habituelles de toxicité à dose répétée incluant des critères pharmacologiques de sécurité. Les études de toxicologie de la reproduction avec rHuPH20 ont montré une embryofœtoxicité chez la souris à une exposition systémique élevée mais n'ont pas montré de potentiel tératogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

L-histidine

Chlorhydrate de L-histidine monohydraté

α , α -tréhalose dihydraté

L-méthionine

Polysorbate 20

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

La formulation sous-cutanée de Herceptin est une solution prête à l'emploi qui ne doit pas être mélangée ou diluée avec d'autres médicaments.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre la formulation sous-cutanée de Herceptin et le matériel des seringues en polypropylène ou en polycarbonate ou avec les aiguilles de transfert ou d'injection en acier inoxydable et avec les bouchons en cône Luer en polyéthylène.

6.3 Durée de conservation

21 mois.

Une fois transféré du flacon dans la seringue, la stabilité physico-chimique du médicament a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C, et pendant 6 heures (temps cumulé dans le flacon et la seringue) à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) à la lumière du jour.

Toutefois, comme Herceptin ne contient pas de conservateur antimicrobien, d'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Une fois sortie du réfrigérateur, la formulation sous-cutanée de Herceptin doit être administrée dans les 6 heures et doit être conservée à une température ne dépassant pas 30°C.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de 6 ml en verre transparent de type I, muni d'un bouchon en élastomère butyle recouvert d'un film de fluororésine, contenant 5 ml de solution (600 mg de trastuzumab).

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Herceptin doit être inspecté visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration.

Herceptin est à usage unique seulement.

Toutefois, comme Herceptin ne contient pas de conservateur antimicrobien, d'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la préparation doit être réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. Après le transfert de la solution dans la seringue, il est recommandé de remplacer l'aiguille de transfert par un capuchon de seringue afin d'éviter la déshydratation de la solution dans l'aiguille et ne pas compromettre la qualité du médicament. L'aiguille d'injection hypodermique doit être fixée à la seringue immédiatement avant l'administration, suivie par l'ajustement du volume à 5 ml.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

EU/1/00/145/002

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

Date de première autorisation : 28 août 2000
Date de dernier renouvellement : 28 août 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

27 Juillet 2019.

N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE SPÉCIFIQUES A LA FRANCE

3400958557699 HERCEPTIN 600 mg, solution injectable en flacon
Flacon (verre) – 5 ml – Boîte de 1 flacon

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

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