

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kadcyla 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Kadcyla 160 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kadcyla 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de trastuzumab emtansine. Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab emtansine (voir rubrique 6.6).

Kadcyla 160 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 160 mg de trastuzumab emtansine. Après reconstitution, un flacon de 8 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab emtansine (voir rubrique 6.6).

Excipients à effet notoire

Chaque flacon de 100 mg contient 1,38 mg de sodium et 1,1 mg de polysorbate 20.
Chaque flacon de 160 mg contient 2,24 mg de sodium et 1,7 mg de polysorbate 20.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Le trastuzumab emtansine est un anticorps conjugué qui contient du trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 produit par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois), lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules, grâce à l'agent de liaison thioéther stable MCC (4-[N-maleimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein précoce

Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

Cancer du sein métastatique

Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique, ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.

4.2 Posologie et mode d'administration

Kadcyla doit être prescrit uniquement par un médecin et administré en perfusion intraveineuse sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de patients atteints de cancer (c'est-à-dire prêt à prendre en charge des réactions allergiques/anaphylactiques liées à la perfusion et dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible (voir rubrique 4.4)).

Les patients traités avec le trastuzumab emtansine doivent présenter un statut tumoral HER2 positif, défini par un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou un ratio $\geq 2,0$ par hybridation *in situ* (HIS) ou par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), déterminé par un dispositif médical de Diagnostic In Vitro (DIV) marqué CE. Si un DIV marqué CE n'est pas disponible, le statut HER2 doit être déterminé par une méthode alternative validée.

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est Kadcyla (trastuzumab emtansine) et non un autre médicament contenant du trastuzumab (par ex. trastuzumab ou trastuzumab déruxtécan).

Posologie

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

La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la fin de la perfusion initiale pour des symptômes de fièvre, frissons ou d'autres réactions liées à la perfusion. Le site de perfusion doit être étroitement surveillé pour détecter une possible infiltration sous-cutanée pendant l'administration. Des cas d'atteinte épidermique ou de nécrose retardées suite à une extravasation ont été observés depuis la commercialisation (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si la perfusion précédente a été bien tolérée, les doses suivantes de trastuzumab emtansine peuvent être administrées en perfusions de 30 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de la perfusion.

La vitesse de perfusion du trastuzumab emtansine doit être diminuée ou la perfusion doit être interrompue si le patient développe des symptômes liés à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le traitement par trastuzumab emtansine doit être arrêté en cas de réactions liées à la perfusion menaçant le pronostic vital.

Durée du traitement

Cancer du sein précoce

Les patients doivent recevoir le traitement pendant une période totale de 14 cycles, sauf en cas de rechute de la maladie ou de survenue d'une toxicité non contrôlable.

Cancer du sein métastatique

Les patients doivent recevoir le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou survenue d'une toxicité non contrôlable.

Modification de dose

Le traitement des effets indésirables symptomatiques peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par trastuzumab emtansine conformément aux recommandations présentées ci-dessous et dans les tableaux 1 et 2.

La dose de trastuzumab emtansine ne doit pas être ré-augmentée après qu'une réduction de dose ait été effectuée.

Tableau 1 Schéma de réduction de dose

Schéma de réduction de dose (la dose initiale est de 3,6 mg/kg)	Dose à administrer
Première réduction de dose	3 mg/kg
Deuxième réduction de dose	2,4 mg/kg
Nécessité d'une réduction de dose supplémentaire	Arrêt du traitement

Tableau 2 Recommandations de modification de dose

Modifications de dose dans le cancer du sein précoce		
Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Thrombocytopénie	Grade 2-3 le jour de traitement prévu (25 000 à < 75 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis reprendre le traitement au même niveau de dose. Si un patient nécessite 2 reports de traitement en raison d'une thrombocytopénie, envisager de réduire la dose d'un niveau.
	Grade 4 à tout moment (< 25 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	Grade 2-3 (> 3,0 à ≤ 20 x la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ALAT ne revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> 20 x la LSN à tout moment)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)	Grade 2 (> 3,0 à ≤ 5 x la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT ne revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 (> 5 à ≤ 20 x la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT ne revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> 20 x la LSN à tout moment)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Hyperbilirubinémie	BILIT > 1,0 à ≤ 2,0 x la LSN le jour de traitement prévu	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à ≤ 1,0 x la LSN, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	BILIT > 2 x la LSN à tout moment	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Atteinte hépatique médicamenteuse (DILI)	Transaminases sériques > 3 x la LSN et bilirubine totale concomitante > 2 x la LSN	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine en l'absence d'autre cause probable de l'élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, par ex. métastases hépatiques ou médicament concomitant.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous grades	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Neuropathie périphérique	Grade 3-4	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant amélioration jusqu'à un grade ≤ 2.
Dysfonctionnement ventriculaire gauche	FEVG < 45 %	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si une FEVG < 45 % est confirmée, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.

	FEVG 45 % à < 50 % et diminution ≥ 10 points de la valeur initiale*	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG reste < 50 % et n'est pas revenue à < 10 points de la valeur initiale, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	FEVG 45 % à < 50 % et diminution < 10 points de la valeur initiale*	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG ≥ 50 %	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Insuffisance cardiaque	ICC symptomatique, DSVG de grade 3-4 ou insuffisance cardiaque de grade 3-4 ou insuffisance cardiaque de grade 2 accompagnée d'une FEVG < 45 %	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Pneumopathie radique	Grade 2	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine en l'absence de résolution avec le traitement standard.
	Grade 3-4	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.

Modifications de dose dans le cancer du sein métastatique

Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Thrombocytopénie	Grade 3 (25 000 à < 50 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 4 (< 25 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
Augmentation des transaminases (ASAT/ALAT)	Grade 2 (> 2,5 à ≤ 5 x la LSN)	Continuer le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 (> 5 à ≤ 20 □ la LSN)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT/ALAT ne revienne à un grade ≤ 2, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> 20 x la LSN)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Hyperbilirubinémie	Grade 2 (> 1,5 à ≤ 3 x la LSN)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 (> 3 à ≤ 10 x la LSN)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> 10 x la LSN)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Atteinte hépatique médicamenteuse (DILI)	Transaminases sériques > 3 x la LSN et bilirubine totale concomitante > 2 x la LSN	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine en l'absence d'autre cause probable de l'élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, par ex. métastases hépatiques ou médicament concomitant.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous grades	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Dysfonctionnement ventriculaire gauche	ICC symptomatique	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.

	FEVG < 40 %	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si une FEVG < 40 % est confirmée, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	FEVG 40 % à ≤ 45 % et diminution ≥ 10 points de la valeur initiale	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG n'est pas revenue à < 10 points de la valeur initiale, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	FEVG 40 % à ≤ 45 % et diminution < 10 points de la valeur initiale	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG > 45 %	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Neuropathie périphérique	Grade 3-4	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant amélioration jusqu'à un grade ≤ 2.
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; ICC = insuffisance cardiaque congestive ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; DSVG = dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche ; BILIT = bilirubine totale ; LSN = limite supérieure de la normale
* Avant le début du traitement par le trastuzumab emtansine.

Oubli ou retard de dose

Si une dose programmée n'est pas administrée, elle doit être administrée dès que possible, sans attendre le prochain cycle prévu. Le calendrier d'administration doit être modifié afin de maintenir un intervalle de 3 semaines entre les doses. La dose suivante doit être administrée conformément aux recommandations de posologie ci-dessus.

Neuropathie périphérique

Le traitement avec le trastuzumab emtansine doit être interrompu de façon temporaire chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 jusqu'à amélioration à un grade ≤ 2. Lors de la reprise du traitement, une réduction de dose peut être envisagée selon le schéma de réduction de dose (voir tableau 1).

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation de dose n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données sont insuffisantes pour établir la sécurité et l'efficacité chez les patients âgés de 75 ans et plus du fait des données limitées dans ce sous-groupe. Cependant, chez les patients âgés de 65 ans et plus, une analyse d'un sous-groupe de 345 patients de l'étude MO28231 montre une tendance à des incidences plus élevées d'effets indésirables de grade 3, 4 et 5, d'effets indésirables graves et d'effets indésirables conduisant à un arrêt ou une interruption du traitement, mais avec une incidence similaire d'effets indésirables de grade 3 et plus classés comme liés au traitement.

Une analyse pharmacocinétique de population montre que l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Le besoin potentiel d'une adaptation de dose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ne peut être déterminé en raison de l'insuffisance des données. Par conséquent, les patients avec une insuffisance rénale sévère doivent être étroitement surveillés.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Le traitement des patients insuffisants hépatiques doit être initié avec précaution en raison de l'hépatotoxicité observée avec le trastuzumab emtansine (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein.

Mode d'administration

Kadcyla est à administrer par voie intraveineuse. Le trastuzumab emtansine doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé et administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est Kadcyła (trastuzumab emtansine) et non un autre médicament contenant du trastuzumab (par ex. trastuzumab ou trastuzumab déruxtécan).

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie ou diminution du taux de plaquettes a été fréquemment rapportée avec le trastuzumab emtansine et a été la réaction indésirable la plus fréquente conduisant à un arrêt du traitement, une réduction de dose et une interruption du traitement (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, l'incidence et la sévérité de la thrombocytopénie étaient plus élevées chez les patients asiatiques (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de mesurer le taux de plaquettes avant chaque administration de trastuzumab emtansine. Les patients avec une thrombocytopénie ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) et les patients sous traitement anticoagulant (par ex. la warfarine, l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire) doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par trastuzumab emtansine. Le trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients avec un taux de plaquettes $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ avant l'initiation du traitement. En cas de diminution du taux de plaquettes à un grade ≥ 3 ($< 50\ 000/\text{mm}^3$), le trastuzumab emtansine ne doit pas être administré jusqu'à ce que le taux de plaquettes revienne à un grade 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) (voir rubrique 4.2).

Hémorragie

Des cas d'événements hémorragiques incluant des hémorragies du système nerveux central, de l'appareil respiratoire et gastro-intestinales, ont été rapportés pendant le traitement par trastuzumab emtansine. Une issue fatale a été rapportée pour certains de ces événements hémorragiques. Parmi les cas observés, certains patients avaient une thrombocytopénie ou recevaient un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, d'autres n'avaient aucun facteur de risque supplémentaire connu. Ces produits doivent être utilisés avec précaution et une surveillance supplémentaire doit être envisagée lorsque leur utilisation concomitante est médicalement nécessaire.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité, principalement sous la forme d'une augmentation asymptomatique des concentrations des transaminases sériques (grade 1-4), a été observée pendant le traitement avec le trastuzumab emtansine dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Les augmentations des transaminases étaient généralement transitoires avec un pic au jour 8 suivant l'administration du traitement et une amélioration ultérieure à un grade 1 ou inférieur avant le cycle suivant. Un effet cumulatif sur les transaminases a également été observé (la proportion de patients avec des taux d'ASAT/ALAT anormaux de grade 1-2 augmente avec les cycles successifs).

Dans la majorité des cas, les patients avec des taux de transaminases élevés ont présenté une amélioration à un grade 1 ou à des valeurs normales dans les 30 jours suivant la dernière dose de trastuzumab emtansine (voir rubrique 4.8).

Des troubles hépatobiliaires graves, incluant des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie, dont des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités avec le trastuzumab emtansine. Les cas observés présentaient des facteurs de confusion, sous la forme de comorbidités et/ou de médicaments concomitants ayant un potentiel hépatotoxique connu.

La fonction hépatique doit être surveillée avant l'initiation du traitement et avant chaque administration. Les patients présentant une augmentation du taux d'ALAT initial (par ex. en raison de métastases hépatiques) peuvent être prédisposés à une atteinte hépatique avec un risque plus élevé d'événement hépatique de grade 3-5 ou d'élévation des paramètres hépatiques fonctionnels. Des réductions de dose ou un arrêt du traitement en raison d'une augmentation des transaminases sériques et de la bilirubine totale sont précisées à la rubrique 4.2.

Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie ont été identifiés à partir de biopsies hépatiques chez des patients traités avec le trastuzumab emtansine. L'HNR est une maladie rare du foie caractérisée par une transformation bénigne et étendue du parenchyme hépatique en petits nodules régénératifs. L'HNR peut conduire à une hypertension portale non cirrhotique. Le diagnostic d'HNR peut être uniquement confirmé par histopathologie. Une HNR doit être évoquée chez tous les patients présentant des symptômes cliniques d'hypertension portale et/ou un scanner hépatique compatible avec un tableau de cirrhose, mais avec des taux de transaminases normales et sans autre manifestation de cirrhose. En cas de diagnostic d'HNR, le traitement avec le trastuzumab emtansine doit être définitivement arrêté.

Le trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients ayant des transaminases sériques $> 2,5$ x la LSN ou une bilirubine totale $> 1,5$ x la LSN avant l'initiation du traitement. Chez les patients avec des transaminases sériques > 3 x la LSN et une bilirubine totale > 2 x la LSN, le traitement doit être définitivement arrêté. Le traitement des patients insuffisants hépatiques doit être initié avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Neurotoxicité

Une neuropathie périphérique, principalement de grade 1 et de type sensoriel, a été rapportée dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique présentant initialement une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 et ceux atteints d'un cancer du sein précoce présentant initialement une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 ont été exclus des études cliniques. Le traitement par trastuzumab emtansine doit être interrompu de façon temporaire chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 jusqu'à résolution des symptômes ou amélioration à un grade ≤ 2 . Les patients doivent être cliniquement surveillés de façon permanente pour des signes/symptômes de neurotoxicité.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Les patients traités avec le trastuzumab emtansine présentent un risque accru de développer un dysfonctionnement ventriculaire gauche. Une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40 % a été observée chez des patients traités avec le trastuzumab emtansine et par conséquent, il existe un risque potentiel d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque généraux d'évènement cardiaque et ceux identifiés dans les études cliniques du cancer du sein en adjuvant avec un traitement par trastuzumab incluent un âge avancé (> 50 ans), des valeurs de FEVG initiales faibles (< 55 %), des valeurs de FEVG faibles avant ou après l'utilisation de paclitaxel en situation adjuvante, un traitement antérieur ou concomitant avec des médicaments antihypertenseurs, un traitement antérieur avec une anthracycline et un indice de masse corporelle élevé (> 25 kg/m²).

Un test standard de la fonction cardiaque (échocardiogramme ou scintigraphie cardiaque (MUGA)) doit être réalisé avant l'initiation du traitement et également à intervalles réguliers (par ex. tous les trois mois) au cours du traitement. L'administration doit être retardée ou le traitement arrêté si nécessaire en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche (voir rubrique 4.2). Dans les études cliniques, les patients avaient initialement une FEVG ≥ 50 %. Les patients avec un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), une arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement, un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable au cours des 6 mois précédant la randomisation ou une dyspnée de repos liée au stade avancé de la maladie ont été exclus des études cliniques. Des événements de diminution de la FEVG > 10 points de la valeur initiale et/ou d'ICC ont été observés dans une étude observationnelle en situation de vie réelle (BO39807) chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec une FEVG à l'état initial de 40 – 49 %. La décision d'administrer le trastuzumab emtansine chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec une FEVG faible doit être prise seulement après une évaluation attentive du rapport bénéfices/risques et la fonction cardiaque doit être étroitement surveillée chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse, incluant des cas de pneumopathie, dont certains conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou à une issue fatale, ont été rapportés dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine (voir rubrique 4.8). Les signes et les symptômes comprennent dyspnée, toux, fatigue et infiltrats pulmonaires.

Il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse ou une pneumopathie, à l'exception d'une pneumopathie radique en situation adjuvante, auquel cas le trastuzumab emtansine doit être arrêté définitivement en cas de grade ≥ 3 ou de grade 2 ne répondant pas au traitement standard (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec des complications liées au stade avancé de la maladie, à des facteurs de co-morbidité ainsi que ceux recevant une radiothérapie pulmonaire concomitante, peuvent présenter un risque accru d'évènements indésirables pulmonaires.

Réactions liées à la perfusion

Le traitement par trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients ayant arrêté définitivement le traitement par trastuzumab en raison de réactions liées à la perfusion. Le traitement n'est pas recommandé chez ces patients. Les patients doivent être étroitement surveillés pour des réactions liées à la perfusion, en particulier au cours de la première perfusion.

Des réactions liées à la perfusion (dues à la libération de cytokines), caractérisées par un ou plusieurs des symptômes suivants, ont été rapportées : bouffées de chaleur, frissons, fièvre, dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme et tachycardie. En général, ces symptômes n'étaient pas sévères (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, ces réactions se sont résolues en quelques heures à un jour après la fin de la perfusion. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant des réactions liées à la perfusion sévères jusqu'à ce que les signes et les symptômes soient résolus. La possibilité de reprise du traitement doit être envisagée en fonction de l'évaluation clinique de la sévérité de la réaction. Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de réaction liée à la perfusion menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

Le traitement par trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients ayant arrêté définitivement leur traitement par trastuzumab en raison d'une hypersensibilité. Le traitement par trastuzumab emtansine n'est pas recommandé chez ces patients.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour des réactions allergiques/d'hypersensibilité qui peuvent présenter le même tableau clinique qu'une réaction liée à la perfusion. Des réactions anaphylactiques graves ont été observées dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Les médicaments utilisés pour traiter ces réactions, ainsi qu'un équipement d'urgence, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. En cas de réaction d'hypersensibilité vraie (dont la sévérité augmente avec les perfusions successives), le traitement par trastuzumab emtansine doit être définitivement arrêté.

Réactions au site d'injection

Une extravasation du trastuzumab emtansine durant l'injection intraveineuse peut générer une douleur locale. Exceptionnellement, des cas de lésions tissulaires sévères et de nécrose épidermique peuvent survenir. En cas d'extravasation, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient doit être examiné régulièrement car une nécrose peut survenir dans les jours ou les semaines après la perfusion.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 1,1 mg de polysorbate 20 par flacon de 100 mg et 1,7 mg de polysorbate 20 par flacon de 160 mg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

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

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée.

Des études de métabolisme *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains suggèrent que le DM1, un composant du trastuzumab emtansine, est principalement métabolisé par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A5. L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tétracycline et voriconazole) avec le trastuzumab emtansine doit être évitée en raison d'une potentielle augmentation de l'exposition au DM1 et de la toxicité. Il faut envisager un médicament alternatif sans ou avec un potentiel d'inhibition du CYP3A4 minimal. Si l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 est inévitable, il faut si possible envisager de retarder le traitement par trastuzumab emtansine jusqu'à ce que les puissants inhibiteurs du CYP3A4 aient été éliminés de la circulation (environ 3 demi-vies d'élimination des inhibiteurs). Si un puissant inhibiteur du CYP3A4 est administré de façon concomitante et que le traitement par trastuzumab emtansine ne peut être retardé, les patients doivent être étroitement surveillés pour des effets indésirables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par trastuzumab emtansine et pendant 7 mois après la dernière dose de trastuzumab emtansine. Les patients masculins ou leurs partenaires féminines doivent également utiliser une contraception efficace.

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du trastuzumab emtansine chez la femme enceinte. Le trastuzumab, un composant du trastuzumab emtansine, peut avoir un effet délétère sur le fœtus ou entraîner sa mort lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Depuis sa commercialisation, des cas d'oligohydramnios, certains associés à une hypoplasie pulmonaire fatale, ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant du trastuzumab. Les études de la maytansine chez l'animal, une entité chimique apparentée au DM1 et de la même classe des maytansinoïdes, suggèrent que le DM1, le composant cytotoxique du trastuzumab emtansine inhibiteur des microtubules, pourrait être tératogène et potentiellement embryotoxique (voir rubrique 5.3).

L'administration du trastuzumab emtansine aux femmes enceintes n'est pas recommandée et les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du fœtus avant qu'elles ne soient enceintes. En cas de grossesse, les femmes doivent immédiatement contacter leur médecin. Si une femme enceinte est traitée par trastuzumab emtansine, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est recommandée.

Allaitement

Chez la femme, le passage du trastuzumab emtansine dans le lait maternel n'est pas connu. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et en raison du risque des effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, les femmes doivent arrêter l'allaitement avant le début du traitement par trastuzumab emtansine. Les femmes peuvent débiter l'allaitement 7 mois après la fin du traitement.

Fertilité

Aucune étude toxicologique sur la reproduction et le développement n'a été menée avec le trastuzumab emtansine.

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

Le trastuzumab emtansine a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'impact des effets indésirables rapportés comme la fatigue, les céphalées, les vertiges et une vision floue sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est pas connu. Les patients présentant des réactions liées à la perfusion (bouffées de chaleur, frissons, fièvre, dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme et tachycardie) devront être avertis de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du trastuzumab emtansine a été évaluée chez 2 611 patients atteints d'un cancer du sein dans les études cliniques. Dans cette population de patients :

- les effets indésirables graves les plus fréquents (> 0,5 % des patients) étaient hémorragie, fièvre, thrombocytopénie, dyspnée, douleurs abdominales, douleurs musculosquelettiques et vomissements.
- les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25 %) avec le trastuzumab emtansine étaient nausées, fatigue, douleurs musculosquelettiques, hémorragie, céphalées, augmentation des transaminases, thrombocytopénie et neuropathie périphérique. La majorité des effets indésirables rapportés était d'une sévérité de grade 1 ou 2.
- les effets indésirables de grade ≥ 3 selon les critères *Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (NCI-CTCAE)* les plus fréquentes (> 2 %) étaient : thrombocytopénie, augmentation des transaminases, anémie, neutropénie, fatigue et hypokaliémie.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables chez 2 611 patients traités avec le trastuzumab emtansine sont présentées dans le tableau 3. Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes et les catégories de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence et de classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables ont été rapportés selon les critères NCI-CTCAE pour l'évaluation de la toxicité.

Tableau 3 Tableau des effets indésirables chez les patients traités par trastuzumab emtansine dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie, anémie
	Fréquent	Neutropénie, leucopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie périphérique, céphalées
	Fréquent	Vertiges, dysgueusie, troubles de la mémoire
Affections oculaires	Fréquent	Sécheresse oculaire, conjonctivite, vision floue, augmentation du larmoiement
Affections cardiaques	Fréquent	Dysfonctionnement ventriculaire gauche
Affections vasculaires	Très fréquent	Hémorragie
	Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Epistaxis, toux, dyspnée
	Peu fréquent	Pneumopathie (pneumopathie interstitielle diffuse)

Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Stomatite, diarrhée, vomissements, nausées, constipation, sécheresse buccale, douleurs abdominales
	Fréquent	Dyspepsie, saignement gingival
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des transaminases
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubine sanguine
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, hyperplasie nodulaire régénérative, hypertension portale
	Rare	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash, prurit, alopecie, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculosquelettiques, arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, fièvre, asthénie
	Fréquent	Œdème périphérique, frissons
	Peu fréquent	Extravasation au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Réactions liées à la perfusion
	Peu fréquent	Pneumopathie radique

Le tableau 3 présente les données groupées de la période totale de traitement dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique (N = 1 871 ; le nombre médian de cycles de trastuzumab emtansine était de 10) et dans l'étude clinique KATHERINE (N = 740 ; le nombre médian de cycles était de 14).

Description des effets indésirables spécifiques

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie ou une diminution du taux de plaquettes a été rapportée chez 24,9 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab emtansine et a été la réaction indésirable la plus fréquente conduisant à un arrêt du traitement (2,6 %). Une thrombocytopénie a été rapportée chez 28,6 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein précoce avec le trastuzumab emtansine et a été la réaction indésirable la plus rapportée tous grades confondus et pour les grades ≥ 3 , ainsi que la réaction indésirable ayant mené au plus grand nombre d'arrêts de traitement (4,2 %), d'interruptions de traitement et de réductions de doses. La majorité des patients a présenté des événements de grade 1 ou 2 ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$), avec un nadir survenant jusqu'au jour 8 et revenant généralement à un grade 0 ou 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) avant la dose programmée suivante. Dans les études cliniques, l'incidence et la sévérité de la thrombocytopénie étaient plus élevées chez les patients asiatiques. Indépendamment de la race, l'incidence des événements de grade 3 ou 4 ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) était de 8,7 % chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique traités avec le trastuzumab emtansine et de 5,7 % chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce. Pour les modifications de dose en cas de thrombocytopénie, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez 34,8 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab emtansine et l'incidence des événements hémorragiques sévères (grade ≥ 3) a été de 2,2 %. Des événements hémorragiques ont été rapportés chez 29,2 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce et l'incidence des événements hémorragiques sévères (grade ≥ 3) a été de 0,4 %, dont un événement de grade 5. Parmi les cas observés, certains patients avaient une thrombocytopénie ou recevaient également un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, d'autres n'avaient aucun facteur de risque supplémentaire connu. Des événements hémorragiques avec une issue fatale ont été observés pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique comme pour ceux atteints d'un cancer du sein précoce.

Augmentation des transaminases (ASAT/ALAT)

Une augmentation des transaminases sériques (grade 1 - 4) a été observée pendant le traitement par trastuzumab emtansine dans les études cliniques (voir rubrique 4.4). L'élévation des transaminases était généralement transitoire. Un effet cumulatif du trastuzumab emtansine sur les transaminases a été observé, avec généralement un retour à la normale après l'arrêt du traitement. Des augmentations des transaminases ont été rapportées chez 24,2 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique. Des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez respectivement 4,2 % et 2,7 % des patients atteints d'un cancer du sein métastatique et sont généralement survenues dans les premiers cycles du traitement (1 - 6). Des augmentations des transaminases ont été rapportées chez 32,6 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce. Des augmentations des transaminases de grade 3 et 4 ont été rapportées chez 1,6 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce. En général, la survenue d'événements hépatiques de grade ≥ 3 n'était pas associée à une détérioration de l'état clinique. Les valeurs de suivi ultérieures tendaient à montrer une amélioration à des intervalles autorisant le patient à continuer l'étude et à continuer à recevoir le traitement de l'étude à la même dose ou à une dose réduite. Aucune relation n'a été observée entre l'exposition au trastuzumab emtansine (ASC), la concentration sérique maximale de trastuzumab emtansine (C_{max}), l'exposition totale au trastuzumab (ASC) ou la C_{max} du DM1 et l'augmentation des transaminases. Pour les modifications de dose en cas d'augmentation des transaminases, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Un dysfonctionnement ventriculaire gauche a été rapporté chez 2,2 % des patients atteints d'un cancer du sein métastatique dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. La majorité des événements était une diminution de la FEVG de grade 1 ou 2 asymptomatique. Des événements de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 0,4 % des patients atteints d'un cancer du sein métastatique. Dans une étude observationnelle (BO39807), environ 22 % (7 sur 32) des patients atteints d'un cancer du sein métastatique débutant un traitement par trastuzumab emtansine avec une FEVG de 40 – 49 % à l'état initial, ont présenté une diminution de la FEVG > 10 points de la valeur initiale et/ou une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ; la plupart de ces patients présentaient d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Un dysfonctionnement ventriculaire gauche est survenu chez 3,0 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce, avec un grade 3 chez 0,5 % des patients et aucun événement de grade plus élevé. Pour les modifications de dose en cas de diminution de la FEVG, voir le tableau 2 à la rubrique 4.2 et la rubrique 4.4.

Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique, principalement de grade 1 et à prédominance sensorielle, a été rapportée dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, l'incidence globale des neuropathies périphériques était de 29,0 % et de 8,6 % pour les grades ≥ 2. Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, l'incidence globale était de 32,0 % et de 10,1 % pour les grades ≥ 2.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion sont caractérisées par un ou plusieurs des symptômes suivants : bouffées de chaleur, frissons, fièvre, dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme et tachycardie. Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 4,0 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab emtansine, avec six événements de grade 3 et aucun événement de grade 4 rapportés. Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 1,6 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce, sans aucun événement de grade 3 ou 4 rapporté. Les réactions liées à la perfusion se sont résolues en quelques heures à un jour après la fin de la perfusion. Aucun effet de dose n'a été observé dans les études cliniques. Pour les modifications de dose en cas de réactions liées à la perfusion, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Réactions d'hypersensibilité

Une hypersensibilité a été rapportée chez 2,6 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab emtansine, avec un événement de grade 3 et un événement de grade 4 rapportés. Une hypersensibilité a été rapportée chez 2,7 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce, avec un grade 3 chez 0,4 % des patients et aucun événement de grade plus élevé. Généralement, la majorité des réactions d'hypersensibilité était d'une sévérité légère ou modérée et s'est résolue après traitement. Pour les modifications de dose en cas de réactions d'hypersensibilité, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire au trastuzumab emtansine. Un total de 1 243 patients issus de sept études cliniques a été testé à plusieurs intervalles de temps pour des anticorps anti-médicament au trastuzumab emtansine. Après administration du trastuzumab emtansine, 5,1 % (64/1 243) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine à un ou plusieurs intervalles de temps post-administration. Dans les études de phases I et II, 6,4 % (24/376) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine. Dans l'étude EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5,2 % (24/466) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine, dont 13 étaient également positifs pour des anticorps neutralisants. Dans l'étude KATHERINE (BO27938), 4,0 % (16/401) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine, dont 5 étaient également positifs pour des anticorps neutralisants. En raison de la faible incidence des anticorps anti-médicament, l'impact des ces anticorps sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et/ou l'efficacité du trastuzumab emtansine n'est pas connu.

Extravasation

Des réactions secondaires à l'extravasation ont été observées dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Ces réactions étaient généralement légères ou modérées et comprenaient un érythème, une sensibilité, une irritation de la peau, une douleur ou un gonflement au site de perfusion. Ces réactions ont été observées plus fréquemment dans les 24 heures suivant la perfusion. Depuis la commercialisation, des cas d'atteinte épidermique ou de nécrose suite à une extravasation ont été exceptionnellement observés dans les jours ou les semaines après la perfusion. Aucun traitement spécifique de l'extravasation du trastuzumab emtansine n'est connu à ce jour (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

Les tableaux 4 et 5 présentent les anomalies biologiques observées chez les patients traités avec le trastuzumab emtansine dans l'étude clinique TDM4370g/BO21977/EMILIA et l'étude clinique BO27938/KATHERINE.

Tableau 4 Anomalies biologiques observées chez les patients traités avec le trastuzumab emtansine dans l'étude clinique TDM4370g/BO21977/EMILIA

Paramètre	Trastuzumab emtansine (N = 490)		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Hépatique			
Taux de bilirubine augmenté	21	< 1	0
Taux d'ASAT augmenté	98	8	< 1
Taux d'ALAT augmenté	82	5	< 1
Hématologique			
Taux de plaquettes diminué	85	14	3
Taux d'hémoglobine diminué	63	5	1
Taux de neutrophiles diminué	41	4	< 1
Potassium			
Taux de potassium diminué	35	3	< 1

Tableau 5 Anomalies biologiques observées chez les patients traités avec le trastuzumab emtansine dans l'étude clinique BO27938/KATHERINE

Paramètre	Trastuzumab emtansine (N = 740)		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Hépatique			
Taux de bilirubine augmenté	11	0	0
Taux d'ASAT augmenté	79	< 1	0
Taux d'ALAT augmenté	55	< 1	0
Hématologique			
Taux de plaquettes diminué	51	4	2
Taux d'hémoglobine diminué	31	1	0
Taux de neutrophiles diminué	24	1	0
Potassium			
Taux de potassium diminué	26	2	< 1

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 ci-dessous).

Pour la Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Pour le Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage en trastuzumab emtansine. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé pour des signes ou symptômes des effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré. Des cas de surdosage ont été rapportés avec le traitement par trastuzumab emtansine, le plus souvent associés à une thrombocytopénie et il y a eu un décès. Dans le cas fatal, le patient a reçu par erreur le trastuzumab emtansine à 6 mg/kg et est décédé environ 3 semaines après le surdosage. Aucun lien de causalité avec le trastuzumab emtansine n'a été établi.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, inhibiteurs HER2, code ATC : L01FD03.

Mécanisme d'action

Kadcyla, le trastuzumab emtansine, est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 qui contient le trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules (dérivé de la maytansine), grâce à l'agent de liaison thioéther stable MCC (4-[N-maleimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate). L'emtansine fait référence au complexe MCC-DM1. En moyenne, 3,5 molécules de DM1 sont conjuguées à chaque molécule de trastuzumab.

La conjugaison du DM1 au trastuzumab confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, augmentant ainsi la libération intracellulaire de DM1 directement dans les cellules malignes. Suite à sa liaison à HER2, le trastuzumab emtansine est internalisé par le biais du récepteur, s'ensuit une dégradation lysosomale, conduisant à la libération de catabolites cytotoxiques contenant du DM1 (essentiellement le complexe lysine-MCC-DM1).

Le trastuzumab emtansine présente à la fois le mécanisme d'action du trastuzumab et du DM1 :

- Le trastuzumab emtansine, comme le trastuzumab, se fixe au sous-domaine IV du domaine extracellulaire de HER2 (ECD), ainsi qu'aux récepteurs Fcγ et au complément C1q. De plus, le trastuzumab emtansine, comme le trastuzumab, inhibe l'excrétion du domaine extracellulaire de HER2, inhibe la transmission du signal par la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) et agit comme médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) dans les cellules cancéreuses du sein humain qui surexpriment HER2.
- Le DM1, le composant cytotoxique du trastuzumab emtansine, se fixe à la tubuline. En inhibant la polymérisation de la tubuline, le DM1 et le trastuzumab emtansine entraînent l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, conduisant à terme à la mort cellulaire par apoptose. Les résultats des essais de cytotoxicités *in vitro* montrent que le DM1 est 20 à 200 fois plus puissant que les taxanes et les vinca-alcaloïdes.
- L'agent de liaison MCC est conçu pour limiter la libération systémique et augmenter la libération ciblée du DM1, comme démontré par la détection de très faibles concentrations de DM1 libre dans le plasma.

Efficacité clinique

Cancer du sein précoce

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) est un essai randomisé, multicentrique et en ouvert portant sur 1486 patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif présentant une maladie résiduelle invasive (patients n'ayant pas obtenu une réponse pathologique complète [pathological complete response ou pCR]), au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques axillaires, après un traitement systémique préopératoire ayant comporté une chimiothérapie et un traitement anti-HER2. Les patients pouvaient avoir reçu plus d'un traitement anti-HER2. Les patients ont reçu conformément aux recommandations locales une radiothérapie et/ou une hormonothérapie concomitante au traitement étudié. Les échantillons de tumeur du sein

devaient montrer une surexpression de HER2 définie par un score 3+ par IHC ou un ratio d'amplification $\geq 2,0$ par HIS déterminé dans un laboratoire central. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine. La randomisation a été stratifiée selon le stade clinique initial (opérable vs. inopérable), le statut des récepteurs hormonaux, le traitement anti-HER2 préopératoire (trastuzumab, trastuzumab plus traitement[s] anti-HER2) et le statut ganglionnaire pathologique évalué après le traitement préopératoire.

Le trastuzumab emtansine a été administré par voie intraveineuse à 3,6 mg/kg le jour 1 d'un cycle de 21 jours. Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse à 6 mg/kg le jour 1 d'un cycle de 21 jours. Les patients ont été traités par trastuzumab emtansine ou trastuzumab pendant un total de 14 cycles, sauf en cas de récurrence de la maladie, de retrait du consentement ou de toxicité inacceptable, en fonction de l'évènement se produisant en premier. Les patients ayant arrêté le trastuzumab emtansine pouvaient poursuivre le traitement anti-HER2 avec le trastuzumab jusqu'au terme prévu du traitement étudié (jusqu'à 14 cycles), si cela était approprié en fonction de considérations relatives à la toxicité et à la discrétion de l'investigateur.

Le critère primaire d'évaluation d'efficacité de l'étude clinique était la survie sans maladie invasive (*Invasive Disease-Free Survival* ou IDFS). L'IDFS était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première apparition d'une récurrence ipsilatérale d'une tumeur du sein invasive, d'une récurrence locale ou régionale ipsilatérale d'un cancer du sein invasif, d'une récurrence à distance, d'un cancer du sein invasif controlatéral ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause. Les autres critères d'évaluation comprenaient l'IDFS incluant un deuxième cancer primitif autre qu'un cancer du sein, la survie sans maladie (*disease-free survival* ou DFS), la survie globale (*overall survival* ou OS) et l'intervalle sans récurrence à distance (*distant recurrence-free interval* ou DRFI).

Les données démographiques des patients et les caractéristiques tumorales à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était d'environ 49 ans (intervalle de 23 à 80 ans), 72,8 % des patients étaient de type Caucasiens, 8,7 % étaient Asiatiques et 2,7 % étaient Noirs ou Afro-américains. Il n'y avait que des femmes, à l'exception de 5 patients : 3 hommes ont été inclus dans le bras trastuzumab et 2 dans le bras trastuzumab emtansine. 22,5 % des patients ont été inclus en Amérique du Nord, 54,2 % en Europe et 23,3 % dans le reste du monde. Les caractéristiques pronostiques tumorales, notamment le statut des récepteurs hormonaux (positif : 72,3 %, négatif : 27,7 %), le stade clinique initial (inopérable : 25,3 %, opérable : 74,8 %) et le statut pathologique ganglionnaire après le traitement préopératoire (positif : 46,4 %, négatif ou non évalué : 53,6 %) étaient similaires dans les bras de l'étude.

La majorité des patients (76,9 %) avait reçu une chimiothérapie néoadjuvante contenant une anthracycline. 19,5 % des patients avaient reçu un autre traitement anti-HER2 en plus du trastuzumab, dans le cadre du traitement néoadjuvant ; 93,8 % de ces patients avaient reçu du pertuzumab. Tous les patients avaient reçu des taxanes dans le cadre de la chimiothérapie néoadjuvante.

Au moment de l'analyse primaire, une amélioration statistiquement significative de l'IDFS a été observée chez les patients ayant reçu le trastuzumab emtansine par rapport au trastuzumab, voir Tableau 6.

L'analyse descriptive finale de l'IDFS a été conduite lorsque 385 événements d'IDFS ont été observés et a montré des résultats cohérents avec l'analyse primaire (HR = 0,54, IC à 95 % : 0,44 – 0,66), voir Figure 1. La deuxième analyse intermédiaire de l'OS a été réalisée après un suivi médian de 101 mois et a montré une amélioration statistiquement significative de l'OS chez les patients ayant reçu le trastuzumab emtansine par rapport au trastuzumab (HR non stratifié = 0,66, IC à 95 % : 0,51 - 0,87, p = 0,0027). Voir Tableau 6 et Figure 2.

Tableau 6 Résumé de l'efficacité de l'étude clinique BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	Trastuzumab Emtansine N = 743
Critère primaire		
Survie sans maladie invasive (IDFS)^{1,3}		
Nombre (%) de patients avec évènement	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
HR [IC à 95 %]	0,50 [0,39 ; 0,64]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	< 0,0001	
Taux de patients sans évènement à 3 ans ² , % [IC à 95 %]	77,02 [73,78 ; 80,26]	88,27 [85,81 ; 90,72]
Critères secondaires³		
Survie globale (OS)⁴		
Nombre (%) de patients avec évènement	126 (17,0 %)	89 (12,0 %)
HR [IC à 95 %]	0,66 [0,51 ; 0,87]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	0,0027	
Taux de survie à 7 ans ² , % [IC à 95 %]	84,4 [81,58 ; 87,16]	89,1 [86,71 ; 91,42]
IDFS incluant un deuxième cancer primitif autre qu'un cancer du sein^{1,5}		
Nombre (%) de patients avec évènement	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
HR [IC à 95 %]	0,51 [0,40 ; 0,66]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	< 0,0001	
Taux de patients sans évènement à 3 ans ² , % [IC à 95 %]	76,9 [73,65 ; 80,14]	87,7 [85,18 ; 90,18]
Survie sans maladie (DFS)^{1,5}		
Nombre (%) de patients avec évènement	167 (22,5 %)	98 (13,2 %)
HR [IC à 95 %]	0,53 [0,41 ; 0,68]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	< 0,0001	
Taux de patients sans évènement à 3 ans ² , % [IC à 95 %]	76,9 [73,65 ; 80,14]	87,41 [84,88 ; 89,93]
Intervalle sans récurrence à distance (DRFI)^{1,5}		
Nombre (%) de patients avec évènement	121 (16,3 %)	78 (10,5 %)
HR [IC à 95 %]	0,60 [0,45 ; 0,79]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	0,0003	
Taux de patients sans évènement à 3 ans ² , % [IC à 95 %]	83,0 [80,10 ; 85,92]	89,7 [87,37 ; 92,01]

Signification des abréviations (Tableau 6) : HR : Hazard Ratio ; IC : intervalles de confiance

1. Données issues de l'analyse primaire

2. Le taux de patients sans évènement à 3 ans et le taux de survie à 7 ans sont calculés à partir des estimations de Kaplan-Meier

3. Test hiérarchique appliqué pour l'IDFS et l'OS

4. Données issues de la seconde analyse intermédiaire d'OS

5. Ces critères secondaires n'ont pas été ajustés pour multiplicité

Figure 1

Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie invasive dans l'étude clinique KATHERINE (Analyse mise à jour)

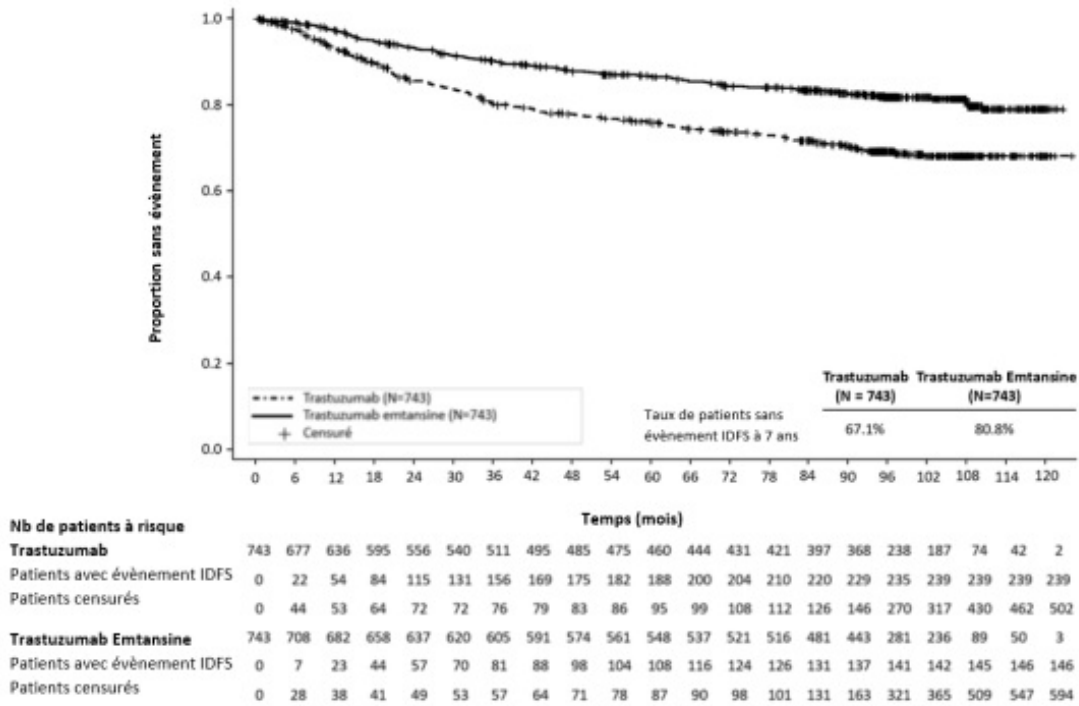
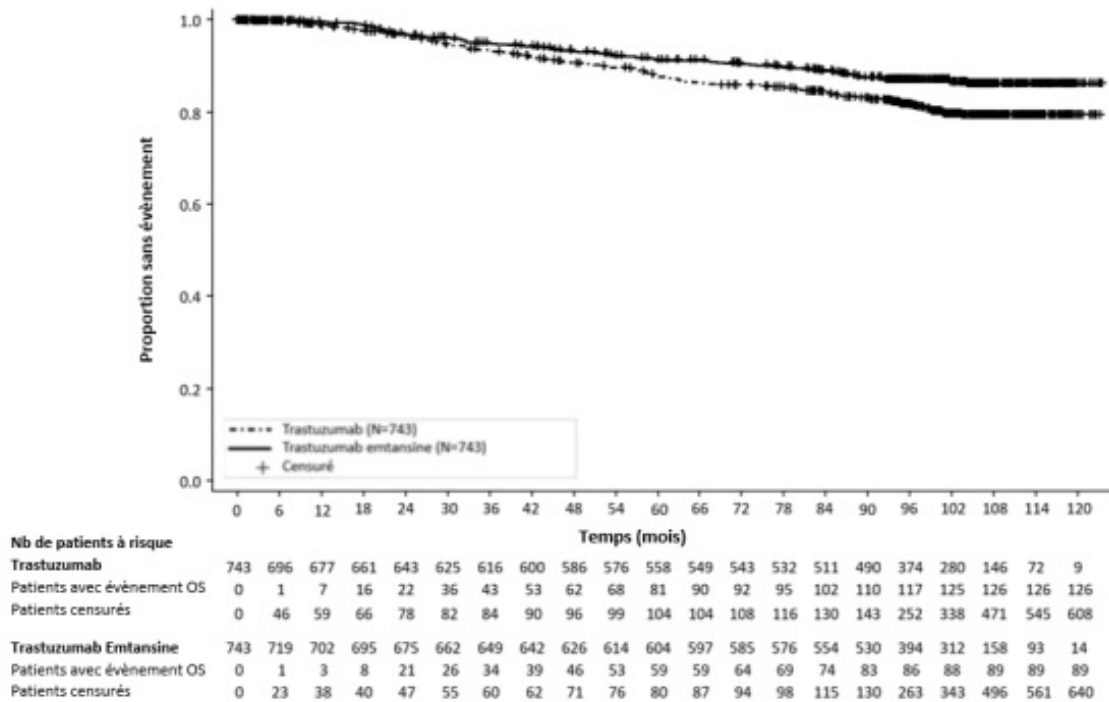


Figure 2

Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude clinique KATHERINE (Analyse mise à jour)



Dans l'étude clinique KATHERINE, un bénéfice homogène du traitement par trastuzumab emtansine pour l'IDFS a été observé dans tous les sous-groupes prédéfinis évalués, corroborant le résultat global.

Cancer du sein métastatique

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Une étude clinique de phase III, randomisée, multicentrique, internationale, en ouvert, a été conduite chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé non résecable ou métastatique qui avaient reçu au préalable un traitement à base de trastuzumab et de taxane, incluant des patients qui avaient reçu un traitement antérieur avec du trastuzumab et un taxane en situation adjuvante et dont la maladie avait progressé pendant le traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. Seuls les patients présentant un statut de performance de 0 ou 1 selon ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) étaient éligibles. Avant l'inclusion, le statut HER2 positif des échantillons tumoraux du sein défini par

un score de 3+ par IHC ou avec amplification du gène par HIS devait être centralement confirmé. Les caractéristiques initiales des patients et des tumeurs étaient réparties de façon homogène entre les groupes de traitement. Les patients avec des métastases cérébrales traitées étaient éligibles à l'inclusion s'ils ne nécessitaient pas de traitement pour contrôler les symptômes. Chez les patients randomisés au trastuzumab emtansine, l'âge médian était de 53 ans, la plupart des patients étaient des femmes (99,8 %), la majorité était de type Caucasiens (72 %) et 57 % avaient des récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone positifs. L'étude a comparé la sécurité et l'efficacité du trastuzumab emtansine avec celle du lapatinib plus capécitabine. Un total de 991 patients a été randomisé dans les bras trastuzumab emtansine ou lapatinib plus capécitabine comme suit :

- Bras trastuzumab emtansine : trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg par voie intraveineuse sur 30-90 minutes au jour 1 d'un cycle de 21 jours
- Bras contrôle (lapatinib plus capécitabine) : lapatinib à 1250 mg/jour par voie orale une fois par jour d'un cycle de 21 jours plus capécitabine à 1000 mg/m² par voie orale deux fois par jour des jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours

Les critères co-primaires d'évaluation d'efficacité de l'étude clinique étaient la survie sans progression (*progression-free survival* ou PFS) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) et la survie globale (*overall survival* ou OS) (voir Tableau 7 et Figures 3 à 4).

Le temps jusqu'à progression des symptômes, défini comme une diminution de 5 points du score TOI-B (*Trials Outcome Index-Breast*) du questionnaire de qualité de vie du FACT-B QoL (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life*) a également été évalué durant l'étude clinique. Un changement de 5 points selon le TOI-B est considéré comme cliniquement significatif. Kadcyla a retardé le temps jusqu'à progression des symptômes rapportés par le patient de 7,1 mois comparé à 4,6 mois pour le bras contrôle (hazard ratio de 0,796 [0,667 - 0,951]) ; valeur de p de 0,0121). Les données sont issues d'une étude en ouvert et aucune conclusion définitive ne peut en être tirée.

Tableau 7 Résumé de l'efficacité de l'étude clinique TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capécitabine n = 496	Trastuzumab emtansine n = 495
Critères primaires		
Survie sans progression (PFS) évaluée par un CRI		
Nombre de patients avec évènement (%)	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Durée médiane de PFS (en mois)	6,4	9,6
Hazard ratio (stratifié*)	0,650	
IC à 95 % pour le hazard ratio	(0,549 ; 0,771)	
Valeur de p (test Log-Rank, stratifié*)	< 0,0001	
Survie globale (OS)**		
Nombre de patients décédés (%)	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Durée médiane de survie (en mois)	25,1	30,9
Hazard ratio (stratifié*)	0,682	
IC à 95 % pour le hazard ratio	(0,548 ; 0,849)	
Valeur de p (test Log-Rank*)	0,0006	
Critères secondaires principaux		
PFS évaluée par l'investigateur		
Nombre de patients avec évènement (%)	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Durée médiane de PFS (en mois)	5,8	9,4
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,658 (0,560 ; 0,774)	
Valeur de p (test Log-Rank*)	< 0,0001	
Taux de réponse objective (RO)		
Patients avec maladie mesurable	389	397
Nombre de patients avec RO (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Différence (IC à 95 %)	12,7 % (6,0 ; 19,4)	
Valeur de p (test du Chi-deux de Mantel-Haenszel*)	0,0002	
Durée de la réponse objective (en mois)		
Nombre de patients avec RO	120	173
IC à 95 % médian	6,5 (5,5 ; 7,2)	12,6 (8,4 ; 20,8)

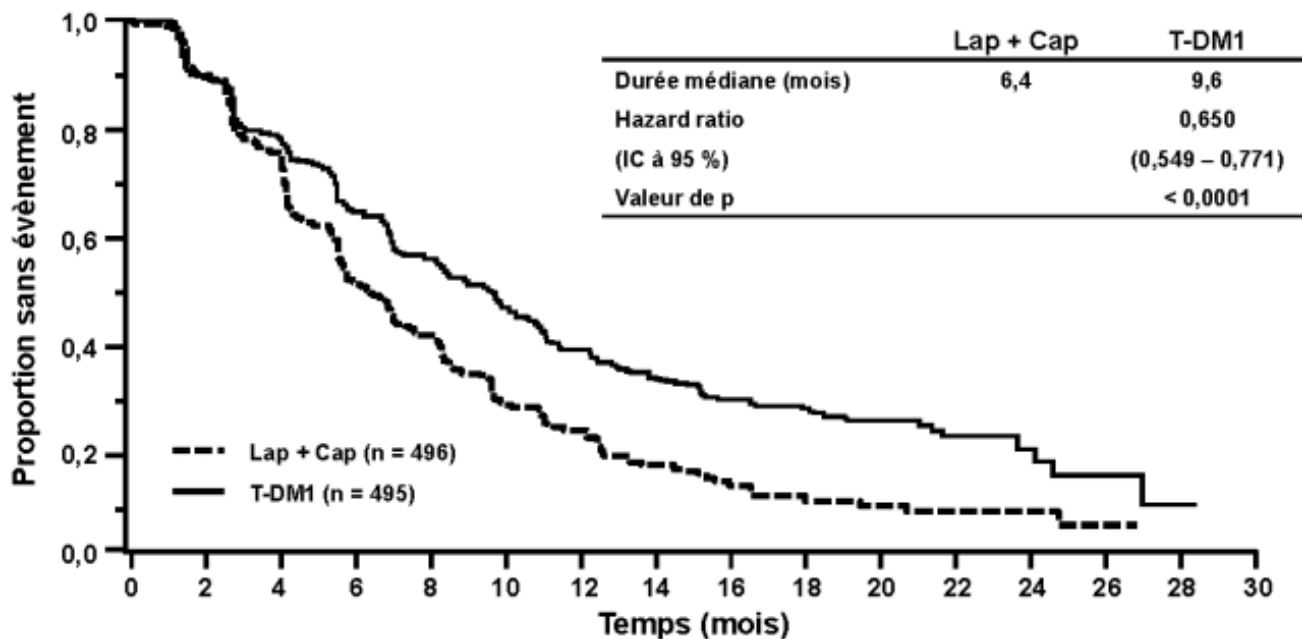
OS : survie globale ; PFS : survie sans progression ; RO : réponse objective ; CRI : comité de revue indépendant ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance

*Stratifié par : région du monde (Etats-Unis, Europe de l'Ouest, autre), nombre de chimiothérapies antérieures pour la maladie métastatique ou localement avancée (0 - 1 vs. > 1) et maladie viscérale vs. non viscérale.

**L'analyse intermédiaire pour l'OS a été conduite lorsque 331 évènements ont été observés. Puisque la limite d'efficacité a été franchie lors de cette analyse, elle est considérée comme l'analyse définitive.

Un bénéfice du traitement a été observé dans le sous-groupe de patients dont la maladie a progressé dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement adjuvant et qui n'ont pas reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur en situation métastatique (n = 118). Les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,51 (IC à 95 % [0,30 - 0,85]) et de 0,61 (IC à 95 % [0,32 - 1,16]). La PFS et l'OS médianes pour le groupe trastuzumab emtansine étaient respectivement de 10,8 mois et non atteinte, comparé avec respectivement 5,7 mois et 27,9 mois pour le groupe lapatinib plus capécitabine.

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un CRI

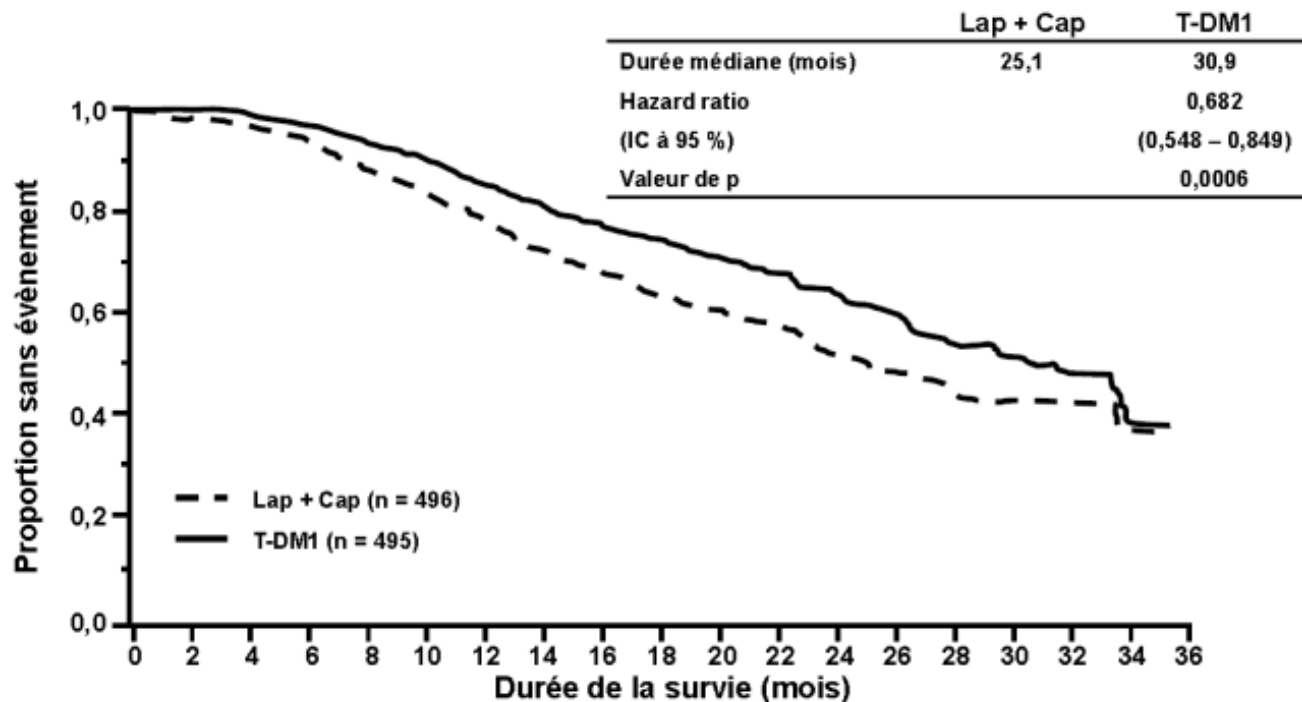


N à risque :

Lap + Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1 : trastuzumab emtansine ; Lap : lapatinib ; Cap : capécitabine ; CRI : Comité de Revue Indépendant
Le hazard ratio est estimé sur la base d'un modèle de Cox stratifié ; la valeur de p est estimée sur la base d'un test Log-rank stratifié.

Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



N à risque :

Lap + Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1 : trastuzumab emtansine ; Lap : lapatinib ; Cap : capécitabine
Le hazard ratio est estimé sur la base d'un modèle de Cox stratifié ; la valeur de p est estimée sur la base d'un test Log-rank stratifié.

Dans l'étude clinique TDM4370g/BO21977, un bénéfice homogène du traitement par trastuzumab emtansine a été observé dans la majorité des sous-groupes prédéfinis évalués, corroborant la robustesse du résultat global. Dans le sous-groupe de patients avec des récepteurs hormonaux négatifs (n = 426), les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,56 (IC à 95 % [0,44 – 0,72]) et de 0,75 (IC à 95 % [0,54 – 1,03]). Dans le sous-groupe de patients avec des récepteurs hormonaux positifs (n = 545), les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,72 (IC à 95 % [0,58 – 0,91]) et de 0,62 (IC à 95 % [0,46 – 0,85]).

Dans le sous-groupe de patients avec une maladie non mesurable (n = 205), sur la base des évaluations du CRI, les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,91 (IC à 95 % [0,59 – 1,42]) et de 0,96 (IC à 95 % [0,54 – 1,68]). Chez les patients âgés de 65 ans et plus (n = 138 dans les deux bras de traitement), les hazard ratios pour la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) étaient respectivement de 1,06 (IC à 95 % [0,68 – 1,66]) et de 1,05 (IC à 95 % [0,58 – 1,91]). Chez les patients âgés de 65 à 74 ans (n = 113), sur la base des évaluations du CRI, les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,88 (IC à 95 % [0,53 – 1,45]) et de 0,74 (IC à 95 % [0,37 – 1,47]). Pour les patients âgés de 75 ans ou plus, sur la base des évaluations du CRI, les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 3,51 (IC à 95 % [1,22 – 10,13]) et de 3,45 (IC à 95 % [0,94 – 12,65]). Le sous-groupe de patients âgés de 75 ans ou plus n'a pas montré un bénéfice pour la PFS ou l'OS, mais était trop petit (n = 25) pour pouvoir conclure de manière définitive.

Dans l'analyse descriptive de suivi de la survie globale, le hazard ratio était de 0,75 (IC à 95 % [0,64 – 0,88]). La durée médiane de survie globale était de 29,9 mois dans le bras trastuzumab emtansine comparé à 25,9 mois dans le bras lapatinib plus capécitabine. Au moment de l'analyse descriptive de suivi de la survie globale, 27,4 % des patients ont fait l'objet d'un cross-over du bras lapatinib plus capécitabine vers le bras trastuzumab emtansine. Dans une analyse de sensibilité censurant les patients au moment du cross-over, le hazard ratio était de 0,69 (IC à 95 % [0,59 – 0,82]). Les résultats de cette analyse descriptive de suivi sont cohérents avec l'analyse d'OS confirmatoire.

TDM4450g

Une étude clinique de phase II, randomisée, multicentrique, en ouvert, a évalué les effets du trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docétaxel chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir du trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 67) ou du trastuzumab à une dose de charge de 8 mg/kg par voie intraveineuse suivie par 6 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines plus du docétaxel à 75 - 100 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 70).

Le critère primaire d'évaluation était la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur. La PFS médiane était de 9,2 mois dans le bras trastuzumab plus docétaxel et de 14,2 mois dans le bras trastuzumab emtansine (hazard ratio de 0,59 ; p = 0,035), avec un suivi médian d'environ 14 mois dans les deux bras. Le taux de réponse objective était de 58,0 % avec le trastuzumab plus docétaxel et de 64,2 % avec le trastuzumab emtansine. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte avec le trastuzumab emtansine vs. 9,5 mois dans le bras contrôlé.

TDM4374g

Une étude clinique de phase II, à un seul bras, en ouvert, a évalué les effets du trastuzumab emtansine chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé, incurable. Tous les patients ont été précédemment traités avec des traitements anti-HER2 (trastuzumab et lapatinib) et une chimiothérapie (anthracycline, taxane et capécitabine) en situation néoadjuvante, adjuvante, localement avancée ou métastatique. Le nombre médian d'agents anticancéreux que les patients ont reçu dans toute situation était de 8,5 (intervalle de 5 à 19) et en situation métastatique de 7,0 (intervalle de 3 à 17), incluant tous les agents destinés au traitement du cancer du sein.

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

Les analyses d'efficacité principales étaient le taux de réponse objective basé sur une évaluation radiologique indépendante et la durée de la réponse objective. Le taux de réponse objective était de 32,7 % (IC à 95 % [24,1 – 42,1]), n = 36 répondeurs, par à la fois une revue par l'investigateur et par un CRI. La durée médiane de réponse par le CRI n'a pas été atteinte (IC à 95 %, 4,6 mois à non estimable).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'analyse pharmacocinétique de population n'a suggéré aucune différence au niveau de l'exposition au trastuzumab emtansine en fonction du statut de la maladie (situation adjuvante vs. métastatique).

Absorption

Le trastuzumab emtansine est administré par voie intraveineuse. Aucune étude n'a été réalisée avec d'autres voies d'administration.

Distribution

Les patients de l'étude TDM4370g/BO21977 et de l'étude BO29738 qui ont reçu 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansine par voie intraveineuse toutes les 3 semaines avaient une concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) de trastuzumab emtansine au cycle 1 de 83,4 (\pm 16,5) μ g/mL et de 72,6 (\pm 24,3) μ g/mL, respectivement. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, après administration intraveineuse, le volume de distribution central du trastuzumab emtansine était de 3,13 L et approchait celui du volume plasmatique.

Biotransformation (trastuzumab emtansine et DM1)

Le trastuzumab emtansine est supposé subir une déconjugaison et un catabolisme par protéolyse dans les lysosomes cellulaires.

Les études de métabolisme *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains suggèrent que le DM1, une petite molécule composante du trastuzumab emtansine, est principalement métabolisé par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP3A5. Le DM1 n'a pas inhibé les principales enzymes CYP450 *in vitro*. Dans le plasma humain, les catabolites du trastuzumab emtansine MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 et DM1 ont été détectés à de faibles concentrations. *In vitro*, le DM1 était un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp).

Élimination

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, après administration intraveineuse de trastuzumab emtansine chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif, la clairance du trastuzumab emtansine était de 0,68 L/jour et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) était d'environ 4 jours. Aucune accumulation de trastuzumab emtansine n'a été observée après administration répétée par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, le poids corporel, l'albumine, la somme du diamètre le plus long des lésions cibles selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), le passage de HER2 dans le domaine extracellulaire (ECD), les concentrations de trastuzumab initiales et l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été identifiés comme des covariables statistiquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab emtansine. Cependant, l'ampleur de l'effet de ces covariables sur l'exposition au trastuzumab emtansine suggère que ces covariables ne devraient pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au trastuzumab emtansine. De plus, une analyse exploratoire a montré que l'impact de ces covariables (c.-à.-d. fonction rénale, race et âge) sur la pharmacocinétique du trastuzumab total et du DM1 était limité et n'avait pas d'incidence clinique. Dans les études non cliniques, les catabolites du trastuzumab emtansine incluant DM1, Lys-MCC-DM1 et MCC-DM1, sont principalement excrétés dans la bile avec une élimination urinaire minimale.

Linéarité/non-linéarité

Le trastuzumab emtansine, après administration par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, a montré une pharmacocinétique linéaire pour des doses allant de 2,4 à 4,8 mg/kg. Les patients ayant reçu des doses inférieures ou égales à 1,2 mg/kg avaient une clairance plus rapide.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge n'affectait pas la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine. Aucune différence significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine entre les patients âgés de moins de 65 ans ($n = 577$), ceux âgés de 65 à 75 ans ($n = 78$) et ceux âgés de plus de 75 ans ($n = 16$).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite chez les patients avec une insuffisance rénale. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine n'affecte pas la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine. La pharmacocinétique du trastuzumab emtansine chez les patients avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLcr] de 60 à 89 mL/min, $n = 254$) ou modérée (CLcr de 30 à 59 mL/min, $n = 53$) était similaire à celle chez les patients avec une fonction rénale normale (CLcr \geq 90 mL/min, $n = 361$). Les données pharmacocinétiques chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (CLcr de 15 à 29 mL/min) sont limitées ($n = 1$). Par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Insuffisance hépatique

Le foie est l'organe principal pour l'élimination de DM1 et des catabolites contenant DM1. La pharmacocinétique du trastuzumab emtansine et des catabolites contenant DM1 a été évaluée après l'administration de 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansine chez des patients avec un cancer du sein métastatique HER2+ et une fonction hépatique normale ($n = 10$), une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, $n = 10$) et modérée (Child-Pugh B, $n = 8$).

- Les concentrations plasmatiques de DM1 et des catabolites contenant DM1 (Lys-MCCDM1 et MCC-DM1) étaient faibles et comparables entre les patients avec ou sans insuffisance hépatique.
- Les expositions systémiques (ASC) au trastuzumab emtansine au Cycle 1 chez les patients avec une insuffisance hépatique légère et modérée étaient respectivement et approximativement de 38 % et 67 % inférieures à celles des patients avec une fonction hépatique normale. L'exposition au trastuzumab emtansine (ASC) au Cycle 3 après administration répétée chez les patients avec une insuffisance hépatique légère ou modérée était dans l'intervalle observé chez des patients avec une fonction hépatique normale.

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite et aucune donnée pharmacocinétique de population n'a été recueillie chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C).

Autres populations particulières

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la race ne semblait pas influencer la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine. Comme la plupart des patients dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine étaient des femmes, l'effet du genre sur la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine n'a pas été évalué de façon formelle.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

L'administration du trastuzumab emtansine a été bien tolérée chez le rat et le singe à des doses allant respectivement jusqu'à 20 mg/kg et 10 mg/kg, correspondant à 2040 µg de DM1/m² dans les deux espèces, ce qui est approximativement équivalent à la dose clinique du trastuzumab emtansine chez les patients. Dans les études de toxicité selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire, à l'exception d'une toxicité axonale périphérique irréversible (observée seulement chez le singe à une dose ≥ 10 mg/kg) et d'une toxicité sur les organes de la reproduction (observée seulement chez le rat à une dose de 60 mg/kg), des toxicités dose dépendantes partiellement ou complètement réversibles ont été identifiées dans les deux modèles animaux. Les toxicités principales incluaient le foie (augmentation des enzymes hépatiques) à des doses respectives chez le rat et le singe ≥ 20 mg/kg et ≥ 10 mg/kg, la moelle osseuse (diminution du taux de plaquettes et de globules blancs) à des doses ≥ 20 mg/kg et ≥ 10 mg/kg et les organes lymphoïdes à des doses ≥ 20 mg/kg et ≥ 3 mg/kg.

Mutagenicité

Le DM1 était aneugène ou clastogène dans un test de micronoyaux *in vivo* sur la moelle osseuse de rat à dose unique à des expositions comparables aux concentrations maximales moyennes du DM1 mesurées après administration de trastuzumab emtansine chez l'homme. Le DM1 n'était pas mutagène dans un test *in vitro* de mutation bactérienne inverse (Ames).

Perturbation de la fertilité et tératogénicité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez l'animal afin d'évaluer l'effet du trastuzumab emtansine. Cependant, sur la base de résultats des études de toxicité animale générales, des effets délétères sur la fertilité sont attendus.

Aucune étude spécifique sur le développement embryon-fœtal n'a été conduite chez l'animal avec le trastuzumab emtansine. Une toxicité du trastuzumab sur le développement a été identifiée en situation clinique bien qu'elle n'ait pas été prédite au cours du programme non-clinique. De plus, une toxicité de la maytansine sur le développement a été identifiée dans des études non-cliniques qui suggèrent que le DM1, le composant maytansinoïde cytotoxique inhibiteur des microtubules du trastuzumab emtansine, sera de façon similaire tératogène et potentiellement embryotoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide succinique
Hydroxyde de sodium
Saccharose
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

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

Une solution de glucose (5 %) ne doit pas être utilisée pour la reconstitution ou la dilution car cela entraîne l'agrégation de la protéine.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

4 ans

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les flacons reconstitués peuvent être conservés jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C, à la condition qu'ils aient été reconstitués dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. Ils doivent être ensuite éliminés.

Solution diluée

La solution reconstituée de Kadcyła diluée dans des poches pour perfusion contenant une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion ou une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion, est stable jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C, à la condition qu'elle ait été préparée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. Des particules peuvent être observées au cours de la conservation en cas de dilution avec du chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kadcyła 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Kadcyła se présente dans un flacon de verre de type I de 15 mL (100 mg), muni d'un bouchon en élastomère butyle gris recouvert d'un film de fluororésine et scellé avec une capsule en aluminium avec un opercule en plastique blanc.

Boîte de 1 flacon.

Kadcyła 160 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Kadcyła se présente dans un flacon de verre de type I de 20 mL (160 mg), muni d'un bouchon en élastomère butyle gris recouvert d'un film de fluororésine et scellé avec une capsule en aluminium avec un opercule en plastique violet.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Une technique d'asepsie appropriée doit être utilisée. Des procédures appropriées pour la préparation des médicaments de chimiothérapie doivent être utilisées.

La solution reconstituée de Kadcyła doit être diluée dans une poche pour perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine sans PVC et sans latex.

L'utilisation d'un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns est requise pour la perfusion lorsque la solution à diluer pour perfusion est diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion.

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé est Kadcyła (trastuzumab emtansine) et non un autre médicament contenant du trastuzumab (par ex. trastuzumab ou trastuzumab déruxtécán).

Instructions pour la reconstitution

- Flacon de trastuzumab emtansine de 100 mg : en utilisant une seringue stérile, injecter lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon.
- Flacon de trastuzumab emtansine de 160 mg : en utilisant une seringue stérile, injecter lentement 8 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon.
- Retourner le flacon doucement jusqu'à complète dissolution. Ne pas secouer.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. La solution reconstituée ne doit pas comporter de particules visibles et doit être transparente à légèrement opalescente. La couleur de la solution reconstituée doit être incolore à brun pâle. Ne pas utiliser si la solution reconstituée contient des particules visibles ou est trouble ou décolorée.

Instructions pour la dilution

Déterminer le volume de solution reconstituée requis sur la base d'une dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansine/kg de poids corporel (voir rubrique 4.2) :

Volume (mL) = $\frac{\text{Dose totale à administrer (poids corporel (kg) \times \text{dose (mg/kg)})}{20}$ (concentration de la solution reconstituée en mg/mL)

La quantité appropriée de solution doit être prélevée du flacon et ajoutée dans une poche pour perfusion contenant 250 mL d'une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion ou de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion. Une solution de glucose (5 %) ne doit pas être utilisée (voir rubrique 6.2). Une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion peut être utilisée sans un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns. Si une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion est utilisée pour la perfusion, un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns est requis. Une fois la perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. Ne pas congeler ou agiter la solution pour perfusion durant la conservation.

Elimination

Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique seulement. Eliminer toute quantité non utilisée.

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/1/13/885/001
EU/1/13/885/002

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

Date de première autorisation : 15 Novembre 2013
Date du dernier renouvellement : 17 Septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

20 février 2025

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