

**Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant
HERCEPTIN[®] (trastuzumab)**



Le 21 avril 2009

Aux professionnels de la santé

Objet : Association entre HERCEPTIN[®] (trastuzumab) et des cas d'oligohydramnios

Hoffmann-La Roche Limitée, en collaboration avec Santé Canada, aimerait vous faire part de nouveaux renseignements importants concernant l'innocuité de HERCEPTIN[®] (trastuzumab) pendant la grossesse.

HERCEPTIN est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (obtenu par génie génétique) qui vise sélectivement le domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Une surexpression de la protéine HER2 est observée dans 25 à 30 % des cas de cancer du sein primitif. Des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibait la prolifération des cellules tumorales humaines surexprimant HER2.

HERCEPTIN est autorisé dans :

- le traitement du cancer du sein au stade précoce, en présence d'une surexpression de HER2, après une chirurgie ou une chimiothérapie;
- le traitement du cancer du sein métastatique, en présence d'un degré élevé de surexpression de HER2.

Depuis la commercialisation du médicament, des cas d'oligohydramnios ont été signalés au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse chez des patientes traitées avec HERCEPTIN.

Six cas d'oligohydramnios, signalés entre 2004 et août 2008, ont été revus récemment. Quatre de ces cas provenaient d'articles publiés⁽¹⁻⁴⁾. Les deux autres, signalés spontanément, concernaient une grossesse gémellaire.

Cas publiés (4) :

- Toutes les mères avaient été exposées au trastuzumab et à au moins un autre agent de chimiothérapie pendant la grossesse. Toutes avaient également reçu une chimiothérapie avant le traitement avec le trastuzumab.
- Les mères ont donné naissance à des enfants viables qui ont continué de se développer normalement jusqu'à 5 ans après la naissance, malgré quelques complications post-partum sans effet à long terme.
- Dans trois cas, une réduction de la quantité de liquide amniotique a été diagnostiquée sept semaines après le début du traitement avec le trastuzumab.
- On n'a pu écarter la possibilité d'un lien de causalité avec la prise de trastuzumab.

Cas signalés spontanément (jumeaux)

- Nous ne possédons pas suffisamment d'information sur ces cas pour évaluer le lien de causalité avec la prise de trastuzumab.

En fonction des renseignements dont nous disposons, on ne peut écarter la possibilité d'un lien de causalité avec la prise de trastuzumab.

Compte tenu des renseignements limités concernant l'oligohydramnios chez 5 femmes exposées au trastuzumab, nous concluons que l'impact sur le fœtus est tel qu'il n'y a pas de différence entre ces bébés et les enfants nés de mères n'ayant pas été exposées au trastuzumab.

Conformément à la monographie du produit, nous continuons de recommander que HERCEPTIN ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'avantage potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus.

Si une patiente est traitée avec trastuzumab pendant la grossesse, nous recommandons de surveiller la quantité de liquide amniotique.

La version canadienne de la monographie de HERCEPTIN a été mise à jour afin d'inclure les renseignements sur les cas d'oligohydramnios signalés depuis la commercialisation du produit. En outre, l'information qui suit se trouve sous la rubrique **Populations particulières, Femmes enceintes :**

« Des études de reproduction ont été effectuées chez le singe cynomolgus à des doses atteignant 25 fois la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de HERCEPTIN recommandée chez l'humain. Ces doses n'ont aucunement altéré la fécondité ni porté atteinte au fœtus. Cependant, quand on évalue le risque de toxicité sur la reproduction chez l'humain, il est important de considérer la signification de la forme murine du récepteur HER2 dans le développement embryonnaire normal et la mort des embryons chez les souris mutantes dépourvues de ce récepteur⁽¹⁾. On a observé le passage de HERCEPTIN dans le placenta au début de la gestation (jours 20-50) et à la fin de la gestation (jours 120-150).

Néanmoins, aucune étude adéquate rigoureusement contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes et on ignore si HERCEPTIN peut être préjudiciable au fœtus quand il est administré durant la grossesse ou s'il peut altérer la fonction de reproduction. Durant la période post-commercialisation, des cas d'oligohydramnios ont été signalés au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse chez des femmes traitées avec HERCEPTIN. Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir ce qui va se passer chez l'humain, HERCEPTIN ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère l'emportent sur le risque encouru par le fœtus. »

La partie III de la monographie, intitulée Renseignements pour le consommateur, contient également un avertissement indiquant aux patientes de consulter leur médecin ou leur pharmacien AVANT le début du traitement avec HERCEPTIN si elles sont enceintes, si elles prévoient le devenir ou si elles allaitent.

La prise en charge des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de la participation active des professionnels de la santé et des consommateurs aux programmes de déclaration des effets indésirables. Il est généralement admis que le taux de déclaration d'effet indésirable sous-estime les risques associés à la prise d'un produit de santé. Tout cas d'oligohydramnios et toute réaction indésirable grave ou imprévue chez les patientes prenant HERCEPTIN devraient être signalés à Hoffmann-La Roche Limitée ou à Santé Canada, aux adresses suivantes :

Hoffmann-La Roche Limitée
Service de pharmacovigilance
2455, boulevard Meadowpine
Mississauga (Ontario) L5N 6L7
Par téléphone, sans frais, au numéro 1-888-762-4388
Par télécopieur, au numéro : 905-542-5864
Par courriel à : mississauga.drug_safety@roche.com

Tout effet indésirable soupçonné peut également être signalé au :

Programme Canada Vigilance
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone : 613-957-0337 ou télécopieur : 613-957-0335
Pour signaler un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent joindre Canada Vigilance sans frais aux numéros suivants :
Téléphone : 866-234-2345
Télécopieur : 866-678-6789
CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de notification concernant un effet indésirable et les lignes directrices se trouvent sur le site Web de Santé Canada ou dans *le Compendium canadien des produits et spécialités pharmaceutiques*.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/ar-ei_form_f.html
http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html

Pour d'autres questions au sujet de cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)
Courriel : MHDP_DPSC@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Si vous avez des questions ou si vous désirez de plus amples renseignements au sujet de l'emploi de HERCEPTIN, veuillez communiquer avec le Service d'information sur les médicaments de Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388, du lundi au vendredi, de 8 h 30 à 16 h 30 (heure avancée de l'Est).

Veuillez agréer nos salutations distinguées.



Lorenzo Biondi,
Vice-président, Affaires médicales et réglementaires
Hoffmann-La Roche Limitée

Références :

1. Fanale MA *et al.* Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clinical Breast Cancer*: Vol. 6 (4), 2005; 354-356.
2. Pant *et al.* Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, {J-Clin-Oncol}*, 20 Mar 2008: Vol. 26 (9); 1567-9.
3. Bader AA *et al.* Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 79–81.
4. Sekar *et al.* Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy (Report). *Obstetrics & Gynecology*, 2007: 110 (2{2}) (Supplement); 507-510.