

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Le trastuzumab déruxtécán est un anticorps conjugué contenant un anticorps monoclonal (ACm) de type IgG1 anti-HER2 humanisé ayant la même séquence d'acides aminés que le trastuzumab, produit dans des cellules de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois), lié de façon covalente au DXd, un dérivé de l'exatécán inhibiteur de la topoisomérase I, par un agent de liaison tétrapeptidique clivable. Environ 8 molécules de déruxtécán sont liées à chaque molécule d'anticorps.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc-jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Cancer du sein HER2-positif

Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.

Cancer du sein HER2-faible

Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante (voir rubrique 4.2).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un CBNPC avec mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2) nécessitant un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie.

Cancer de l'estomac

Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab.

4.2 Posologie et mode d'administration

Enhertu doit être prescrit par un médecin et administré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab déruxtécán) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Enhertu ne doit pas être remplacé par le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Sélection des patients

Cancer du sein HER2-positif

Les patients traités par le trastuzumab déruxtécán pour un cancer du sein doivent avoir un statut tumoral HER2-positif documenté, défini comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou comme un ratio ≥ 2 par hybridation *in situ* (HIS) ou hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), déterminés en utilisant un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, le statut HER2 doit être déterminé à l'aide d'un autre test validé.

Cancer du sein HER2-faible

Les patients traités par le trastuzumab déruxtécán doivent avoir un statut tumoral HER2-faible documenté, défini comme un score IHC 1+ ou IHC 2+/HIS-, déterminés en utilisant un DIV portant le marquage CE. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, le statut HER2 doit être déterminé à l'aide d'un autre test validé (voir rubrique 5.1).

CBNPC

Les patients traités par le trastuzumab déruxtécán pour un CBNPC de stade avancé doivent être porteurs d'une mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2), détectée en utilisant un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, le statut mutationnel d'HER2 doit être déterminé à l'aide d'un autre test validé.

Cancer de l'estomac

Les patients traités par le trastuzumab déruxtécán pour un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique doivent avoir un statut tumoral HER2-positif documenté, défini comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou comme un ratio ≥ 2 par hybridation *in situ* (HIS) ou hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), déterminés en utilisant un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, le statut HER2 doit être déterminé à l'aide d'un autre test validé.

Posologie

Cancer du sein

La dose recommandée d'Enhertu est de 5,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

CBNPC

La dose recommandée d'Enhertu est de 5,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Cancer de l'estomac

La dose recommandée d'Enhertu est de 6,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes.

Le débit de perfusion doit être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient présente des symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.8). Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement en cas de réactions sévères à la perfusion.

Prémédication

Enhertu est émétisant (voir rubrique 4.8), ce qui comprend l'induction de nausées et/ou vomissements retardés. Avant l'administration de chaque dose d'Enhertu, les patients doivent recevoir une prémédication consistant en une association de deux ou trois médicaments (par exemple dexaméthasone avec un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et/ou un antagoniste des récepteurs NK1, ainsi que d'autres médicaments s'ils sont indiqués) pour la prévention des nausées et vomissements chimio-induits.

Modifications posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par Enhertu, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement conformément aux recommandations présentées dans les tableaux 1 et 2.

La dose d'Enhertu ne doit pas être ré-augmentée après qu'une réduction de dose a été effectuée.

Tableau 1 : Schéma de réduction de dose

Schéma de réduction de dose	Cancer du sein et CBNPC	Cancer de l'estomac
Dose initiale recommandée	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Première réduction de dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Deuxième réduction de dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Autre réduction de dose nécessaire	Arrêter le traitement.	Arrêter le traitement.

Tableau 2 : Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Intensité	Modification du traitement
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire	PID/pneumopathie inflammatoire asymptomatique (grade 1)	Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la résolution au grade 0, puis : • En cas de résolution dans les 28 jours ou moins suivant la date d'apparition, maintenir la dose. • En cas de résolution plus de 28 jours après la date d'apparition, diminuer la dose d'un palier (voir tableau 1). • Envisager une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).

Effet indésirable	Intensité		Modification du traitement
	PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2)		• Arrêter définitivement le traitement par Enhertu. • Instaurer rapidement une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).
Neutropénie	Grade 3 (0,5 à moins de $1,0 \times 10^9/L$)		• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2, puis maintenir la dose.
	Grade 4 (moins de $0,5 \times 10^9/L$)		• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2. • Diminuer la dose d'un palier (voir tableau 1).
Neutropénie fébrile	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1,0 \times 10^9/L$ et température $> 38,3^\circ C$ ou température $\geq 38^\circ C$ persistant pendant plus d'une heure		• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la résolution. • Diminuer la dose d'un palier (voir tableau 1).
Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)	FEVG $> 45\%$ et diminution absolue de 10% à 20% par rapport à la valeur initiale		• Poursuivre le traitement par Enhertu.
	FEVG de 40% à 45%	et diminution absolue $< 10\%$ par rapport à la valeur initiale	• Poursuivre le traitement par Enhertu. • Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines.
		et diminution absolue de 10% à 20% par rapport à la valeur initiale	• Interrompre le traitement par Enhertu. • Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines. • En l'absence de récupération de la FEVG dans les 10% de la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement par Enhertu. • En cas de récupération de la FEVG dans les 10% de la valeur initiale, reprendre le traitement par Enhertu à la même dose.
	FEVG $< 40\%$ ou diminution absolue $> 20\%$ par rapport à la valeur initiale		• Interrompre le traitement par Enhertu. • Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines. • En cas de confirmation de FEVG $< 40\%$ ou de diminution absolue $> 20\%$ par rapport à la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement par Enhertu.
	Insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique		• Arrêter définitivement le traitement par Enhertu.

Les grades de toxicité sont définis selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables du National Cancer Institute version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

Oubli ou retard de dose

En cas d'oubli ou de retard d'une dose programmée, la dose doit être administrée le plus tôt possible sans attendre le prochain cycle planifié. Le calendrier d'administration doit être ajusté afin de maintenir un intervalle de trois semaines entre les perfusions. La perfusion doit être administrée à la dose et au débit tolérés par le patient lors de la perfusion la plus récente.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie d'Enhertu n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 et < 90 mL/min) ou modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min) (voir rubrique 5.2). La nécessité éventuelle d'un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale ne peut pas être déterminée car l'insuffisance rénale sévère était un critère de non-inclusion dans les études cliniques. Une incidence accrue de PID/pneumopathie inflammatoire de grades 1 et 2 entraînant une augmentation des arrêts du traitement a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée lors de l'inclusion traités par Enhertu 6,4 mg/kg, il a été observé une incidence plus élevée d'effets indésirables graves que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère doivent être étroitement surveillés afin que les effets indésirables incluant PID/pneumopathie inflammatoire puissent être détectés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), quelle que soit la valeur de l'aspartate aminotransférase (ASAT). La nécessité éventuelle d'un ajustement de la posologie chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN, quelle que soit la valeur de l'ASAT, ne peut pas être déterminée en raison de l'insuffisance de données ; par conséquent, ces patients doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Enhertu chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. Enhertu doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé et administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.

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'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab déruxécane) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Traçabilité

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

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire ont été rapportés avec Enhertu (voir rubrique 4.8). Des issues fatales ont été observées. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement toute toux, dyspnée, fièvre et/ou toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires. Les patients doivent être surveillés afin que les signes et symptômes de PID/pneumopathie inflammatoire puissent être détectés. Des investigations doivent être réalisées rapidement en cas de signes de PID/pneumopathie inflammatoire. Des examens d'imagerie, de préférence par tomodensitométrie (TDM), doivent être réalisés en cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire. La consultation auprès d'un pneumologue doit être envisagée. En cas de PID/pneumopathie inflammatoire asymptomatique (grade 1), une corticothérapie (par exemple $\geq 0,5$ mg/kg par jour de prednisolone ou équivalent) doit être envisagée. Le traitement par Enhertu doit être interrompu jusqu'à la résolution au grade 0 et peut être repris conformément aux instructions figurant dans le tableau 2 (voir rubrique 4.2). En cas de PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2), une corticothérapie (par exemple ≥ 1 mg/kg par jour de prednisolone ou équivalent) doit être instaurée rapidement et poursuivie pendant au moins 14 jours, avec ensuite une diminution progressive de la dose sur 4 semaines au moins. Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement chez les patients chez lesquels une PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2) est diagnostiquée (voir rubrique 4.2). Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ou les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère peuvent présenter un risque accru de développer une PID/pneumopathie inflammatoire et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.2).

Neutropénie

Des cas de neutropénie, y compris de neutropénie fébrile d'issue fatale, ont été rapportés au cours des études cliniques d'Enhertu. Les valeurs de l'hémogramme doivent être contrôlées avant l'instauration du traitement par Enhertu et avant chaque perfusion, et lorsque le tableau clinique le justifie. Selon la sévérité de la neutropénie, une interruption du traitement par Enhertu ou une réduction de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

Des cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ont été observés avec les traitements anti-HER2. Un examen standard de la fonction cardiaque (échocardiographie ou ventriculographie isotopique) doit être réalisé pour évaluer la FEVG avant l'instauration du traitement par Enhertu et à intervalles réguliers pendant le traitement si le tableau clinique le justifie. La prise en charge de la diminution de la FEVG doit consister en une interruption du traitement. Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement en cas de confirmation de FEVG < 40 % ou de diminution absolue > 20 % par rapport à la valeur initiale. Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique (voir le tableau 2 à la rubrique 4.2).

Toxicité embryonnaire et fœtale

Enhertu peut avoir des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Depuis la commercialisation du trastuzumab, un antagoniste des récepteurs HER2, des cas d'oligohydramnios se manifestant par une hypoplasie pulmonaire fatale, des anomalies du squelette et une mortalité néonatale ont été rapportés lors de son utilisation pendant la grossesse. Sur la base des observations chez l'animal et du mécanisme d'action du DXd, le composant d'Enhertu inhibiteur de la topoisomérase I, celui-ci peut également provoquer une toxicité embryonnaire et fœtale en cas d'administration à une femme enceinte (voir rubrique 4.6).

Chez les femmes en âge de procréer, la présence éventuelle d'une grossesse doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par Enhertu. La patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après la dernière perfusion d'Enhertu. Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent être informés qu'ils doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière perfusion d'Enhertu (voir rubrique 4.6).

Insuffisance hépatique modérée ou sévère

Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée sont limitées et il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Le métabolisme et l'excrétion hépatobiliaire étant les principales voies d'élimination du DXd, l'inhibiteur de la topoisomérase I, Enhertu doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

L'administration concomitante avec le ritonavir, un inhibiteur d'OATP1B, du CYP3A et de la P-gp ou avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une augmentation non cliniquement significative (d'environ 10 à 20 %) des expositions au trastuzumab déruxécane ou à l'inhibiteur de la topoisomérase I libéré, le DXd. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de trastuzumab déruxécane avec des médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP3A ou des transporteurs OATP1B ou P-gp (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Chez les femmes en âge de procréer, la présence éventuelle d'une grossesse doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par Enhertu.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Enhertu et pendant au moins sept mois après l'arrêt du traitement.

Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Enhertu et pendant au moins quatre mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Enhertu chez la femme enceinte. Cependant, le trastuzumab, un antagoniste des récepteurs HER2, peut avoir des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Depuis la commercialisation du trastuzumab, des cas d'oligohydramnios se manifestant parfois par une hypoplasie pulmonaire fatale, des anomalies du squelette et une mortalité néonatale ont été rapportés lors de son utilisation pendant la grossesse. Sur la base des observations chez l'animal et du mécanisme d'action du DXd, le composant d'Enhertu inhibiteur de la topoisomérase I, une toxicité embryonnaire et fœtale est prévisible en cas d'administration à une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

L'administration d'Enhertu chez les femmes enceintes n'est pas recommandée et les patientes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus avant qu'elles ne deviennent enceintes. Les patientes qui découvrent qu'elles sont enceintes doivent contacter immédiatement leur médecin. En cas de grossesse survenant pendant le traitement par Enhertu ou dans les sept mois suivant la fin du traitement, une surveillance étroite est recommandée.

Allaitement

On ne sait pas si le trastuzumab déruxtécan est excrété dans le lait maternel. Les IgG humaines sont secrétées dans le lait maternel et la possibilité d'absorption et d'effets indésirables graves chez le nourrisson n'est pas connue. Par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Enhertu ou pendant sept mois après la fin du traitement. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Enhertu en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques de la fertilité avec le trastuzumab déruxtécan. Selon les résultats des études de toxicologie effectuées chez l'animal, Enhertu peut altérer les fonctions de reproduction et la fertilité masculines. On ne sait pas si le trastuzumab déruxtécan ou ses métabolites sont présents dans le liquide séminal. Avant l'instauration du traitement, il doit être recommandé aux patients de se faire conseiller sur la conservation du sperme. Les patients ne doivent pas faire de don de sperme ni demander de congélation du sperme pendant toute la période de traitement par Enhertu et pendant au moins quatre mois après la fin du traitement.

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

Enhertu peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'ils doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines en cas de fatigue, de céphalées ou de sensations vertigineuses pendant le traitement par Enhertu (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Enhertu 5,4 mg/kg

La population globale d'analyse de la sécurité était composée des patients ayant reçu au moins une dose d'Enhertu 5,4 mg/kg (n = 1 449) pour différents types de tumeurs dans les études cliniques. La durée de traitement médiane dans cette population globale était de 9,8 mois (plage : 0,7 à 45,1 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées (75,0 %), fatigue (57,3 %), vomissements (42,1 %), alopecie (37,6 %), neutropénie (35,2 %), constipation (35,0 %), anémie (34,4 %), appétit diminué (33,1 %), diarrhée (28,8 %), transaminases augmentées (26,5 %), douleur musculosquelettique (26,2 %), thrombopénie (24,5 %) et leucopénie (23,7 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 des Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE v.5.0) étaient : neutropénie (17,0 %), anémie (9,5 %), fatigue (8,4 %), leucopénie (6,4 %), nausées (5,9%), thrombopénie (5,0 %), lymphopénie (4,8 %), hypokaliémie (3,8 %), transaminases augmentées (3,6 %), vomissements (2,7 %), diarrhée (2,0 %), appétit diminué (1,7 %), pneumonie (1,4 %) et fraction d'éjection diminuée (1,1 %). Des effets indésirables de grade 5 sont survenus chez 1,4 % des patients, dont une PID chez 1,0 % des patients.

Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 34,3 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement étaient : neutropénie (13,3 %), fatigue (5,0 %), anémie (4,7 %), leucopénie (3,7 %), thrombopénie (3,0 %), infection des voies aériennes supérieures (2,7 %) et PID (2,6 %). Des réductions de dose ont été rapportées chez 20,6 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : fatigue (5,0 %), nausées (4,9 %) neutropénie (3,5 %) et thrombopénie (2,1 %). Le traitement par Enhertu a été arrêté en raison d'un effet indésirable chez 13,0 % des patients. La pneumopathie interstitielle diffuse était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement (9,2 %).

Enhertu 6,4 mg/kg

La population globale d'analyse de la sécurité était composée des patients ayant reçu au moins une dose d'Enhertu 6,4 mg/kg (n = 669) pour différents types de tumeurs dans les études cliniques. La durée de traitement médiane dans cette population globale était de 5,7 mois (plage : 0,7 à 41,0 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées (72,2 %), fatigue (58,4 %), appétit diminué (53,5 %), anémie (44,7 %), neutropénie (43,5 %), vomissements (40,1 %), diarrhée (35,9 %), alopecie (35,4 %), constipation (32,3 %), thrombopénie (30,8 %), leucopénie (29,3 %) et transaminases augmentées (24,2 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 des Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE v.5.0) étaient : neutropénie (28,7 %), anémie (22,6 %), leucopénie (13,3 %), thrombopénie (9,1 %), fatigue (8,4 %), appétit diminué (7,8 %), lymphopénie (6,9 %), nausées (5,8 %), transaminases augmentées (4,3 %), hypokaliémie (4,3 %), pneumonie (3,1 %), neutropénie fébrile (2,8 %), vomissements (2,4 %), diarrhée (2,2 %), poids diminué (1,9 %), phosphatase alcaline sanguine augmentée (1,6 %), pneumopathie interstitielle diffuse (PID, 1,5 %), dyspnée (1,2 %), fraction d'éjection diminuée (1,2 %) et bilirubine sanguine augmentée (1,2 %). Des effets indésirables de grade 5 sont survenus chez 2,7 % of patients, dont une PID chez 2,1 % des patients.

Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 40,7 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement étaient : neutropénie (16,6 %), anémie (7,8 %), fatigue (5,7 %), PID (4,8 %), leucopénie (4,2 %), appétit diminué (3,7 %), pneumonie (3,6 %), infection des voies aériennes supérieures (3,4 %) et thrombopénie (3,1 %). Des réductions de dose ont été rapportées chez 31,1 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : fatigue (10,6 %), neutropénie (6,6 %), nausées (6,4 %), appétit diminué (5,4 %) et thrombopénie (3,0 %). Le traitement par Enhertu a été arrêté en raison d'un effet indésirable chez 17,6 % des patients. La pneumopathie interstitielle diffuse était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement (12,9 %).

Chez les patients présentant un cancer de l'estomac traités par Enhertu 6,4 mg/kg (n = 229), 25,3 % ont reçu une transfusion dans les 28 jours suivant l'apparition d'une anémie ou d'une thrombopénie. Les transfusions étaient administrées principalement pour une anémie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu au moins une dose d'Enhertu dans les études cliniques sont présentés dans le tableau 3. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par le trastuzumab déruxécane 5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs

Classe de systèmes d'organes Catégorie de fréquence	5,4 mg/kg Effets indésirables	6,4 mg/kg Effets indésirables
Infections et infestations		
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures ^a	Pneumonie, infection des voies aériennes supérieures ^a
Fréquent	Pneumonie	

Classe de systèmes d'organes Catégorie de fréquence	5,4 mg/kg Effets indésirables	6,4 mg/kg Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	anémie ^b , neutropénie ^c , thrombopénie ^d , leucopénie ^e , lymphopénie ^f	anémie ^b , neutropénie ^c , thrombopénie ^d , leucopénie ^e , lymphopénie ^f
Fréquent		Neutropénie fébrile
Peu fréquent	Neutropénie fébrile	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	Hypokaliémie ^g , appétit diminué	Hypokaliémie ^g , appétit diminué
Fréquent	Déshydratation	Déshydratation
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Céphalée ^h , sensation vertigineuse	Céphalée ^h , dysgueusie
Fréquent	Dysgueusie	Sensation vertigineuse
Affections oculaires		
Fréquent	Sécheresse oculaire, vision trouble ⁱ	Sécheresse oculaire, vision trouble ⁱ
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse ^j , dyspnée, toux, épistaxis	Pneumopathie interstitielle diffuse ^j , dyspnée, toux
Fréquent		Épistaxis
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées, vomissements, constipation, diarrhée, douleur abdominale ^k , stomatite ^l , dyspepsie	Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleur abdominale ^k , stomatite ^l
Fréquent	Distension abdominale, gastrite, flatulences	Dyspepsie, distension abdominale, gastrite, flatulences
Affections hépatobiliaires		
Très fréquent	Transaminases augmentées ^m	Transaminases augmentées ^m
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie	Alopécie
Fréquent	Éruption cutanée ⁿ , prurit, hyperpigmentation cutanée ^o	Éruption cutanée ⁿ , prurit, hyperpigmentation cutanée ^o
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Très fréquent	Douleur musculosquelettique ^p	Douleur musculosquelettique ^p

Classe de systèmes d'organes Catégorie de fréquence	5,4 mg/kg Effets indésirables	6,4 mg/kg Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue ^a , pyrexie	fatigue ^a , pyrexie, œdème périphérique
Fréquent	Œdème périphérique	
Investigations		
Très fréquent	Fraction d'éjection diminuée ^r , poids diminué	Fraction d'éjection diminuée ^r , poids diminué
Fréquent	Phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine sanguine augmentée ^s , créatine sanguine augmentée	Phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine sanguine augmentée ^s , créatine sanguine augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Fréquent	Réactions liées à la perfusion ^t	Réactions liées à la perfusion ^t

^a Le terme inclut grippe, syndrome grippal, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite, rhinite, laryngite et infection des voies aériennes supérieures.

^b Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut anémie, hémoglobine diminuée, globules rouges diminués et hématocrite diminué. Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut anémie, hémoglobine diminuée et globules rouges diminués.

^c Le terme inclut neutropénie et neutrophiles diminués.

^d Le terme inclut thrombopénie et numération plaquettaire diminuée.

^e Le terme inclut leucopénie et globules blancs diminués.

^f Le terme inclut lymphopénie et numération de lymphocytes diminuée.

^g Le terme inclut hypokaliémie et potassium sanguin diminué.

^h Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut céphalées, céphalée d'origine sinusienne et migraine. Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut céphalée et migraine.

ⁱ Le terme inclut vision trouble et défauts visuels.

^j Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut les événements ayant été évalués comme constituant une pneumopathie interstitielle diffuse : pneumopathie inflammatoire (n = 88), pneumopathie interstitielle diffuse (n = 72), pneumonie organisée (n = 6), pneumonie (n = 4), insuffisance respiratoire (n = 5), pneumopathie radique (n = 2), alvéolite (n = 2), toxicité pulmonaire (n = 2), pneumonie fongique (n = 1), masse pulmonaire (n = 1), insuffisance respiratoire aiguë (n = 1), infiltration pulmonaire (n = 1), lymphangite (n = 1), fibrose pulmonaire (n = 1), pneumonie interstitielle idiopathique (n = 1), trouble pulmonaire (n = 1), pneumopathie d'hypersensibilité (n = 1) et opacité pulmonaire (n = 1). Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut les événements ayant été évalués comme constituant une PID : pneumopathie inflammatoire (n = 75), pneumopathie interstitielle diffuse (n = 39), pneumonie organisée (n = 4), insuffisance respiratoire (n = 4), opacité pulmonaire (n = 2), pneumonie (n = 1) et pneumopathie radique (n = 1).

^k Le terme inclut gêne abdominale, douleurs gastro-intestinales, douleurs abdominales, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

^l Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale et éruption buccale. Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut stomatite uniquement.

^m Le terme inclut transaminases augmentées, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, fonction hépatique anormale, anomalies du bilan hépatique, augmentation des paramètres hépatiques et hypertransaminasémie.

ⁿ Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée maculeuse et éruption cutanée prurigineuse. Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée maculopapuleuse et éruption cutanée prurigineuse.

^o Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut hyperpigmentation cutanée, modification de la couleur de la peau et trouble de la pigmentation. Dans le traitement de tous les

types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut hyperpigmentation cutanée et trouble de la pigmentation.

^p Le terme inclut dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, contractures musculaires, douleur osseuse, cervicalgie, douleur musculosquelettique du thorax et gêne dans un membre.

^q Le terme inclut asthénie, fatigue, malaise et léthargie.

^r Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme « diminution de la fraction d'éjection » inclut les paramètres paracliniques de diminution de la FEVG (n = 214) et/ou les termes préférentiels fraction d'éjection diminuée (n = 52), insuffisance cardiaque (n = 3), insuffisance cardiaque congestive (n = 1) et dysfonctionnement ventriculaire gauche (n = 2). Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme « diminution de la fraction d'éjection » inclut les paramètres paracliniques de diminution de la FEVG (n = 97) et/ou les termes préférentiels fraction d'éjection diminuée (n = 11) et dysfonctionnement ventriculaire gauche (n = 1).

^s Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut bilirubine sanguine augmentée, hyperbilirubinémie, bilirubine conjuguée augmentée et bilirubine non conjuguée augmentée. Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut bilirubine sanguine augmentée, hyperbilirubinémie et bilirubine conjuguée augmentée.

^t Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, les cas de réactions liées à la perfusion incluent réaction liée à la perfusion (n = 16) et hypersensibilité (n = 2). Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, les cas de réactions liées à la perfusion incluent réaction liée à la perfusion (n = 6) et hypersensibilité (n = 1). Tous les cas de réactions liées à la perfusion étaient de grades 1 et 2.

Description de certains effets indésirables

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 1 449), une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est survenue chez 12,5 % des patients. Dans la majorité des cas, la PID était de grade 1 (3,2 %) ou de grade 2 (7,4 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 0,8 % des patients et aucun cas de grade 4 n'a été rapporté. Des événements de grade 5 (d'issue fatale) sont survenus chez 1,0 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 5,5 mois (plage : 26 jours à 31,5 mois) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Chez les patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 669), une PID est survenue chez 17,9 % des patients. Dans la majorité des cas, la PID était de grade 1 (4,9 %) ou de grade 2 (9,4 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 1,3 % des patients et des cas de grade 4 sont survenus chez 0,1 % des patients. Des événements de grade 5 (d'issue fatale) sont survenus chez 2,1 % des patients. Un patient présentait une PID préexistante qui s'est aggravée après le traitement et a évolué en PID de grade 5 (d'issue fatale). Le délai médian d'apparition était de 4,2 mois (plage : -0,5 à 21,0 mois) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Neutropénie

Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 1 449), une neutropénie a été rapportée chez 35,2 % des patients et les événements étaient de grade 3 ou 4 chez 17,0 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 43 jours (plage : 1 jour à 31,9 mois) et la durée médiane du premier événement était de 22 jours (plage : 1 jour à 17,1 mois). Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 0,9 % des patients et 0,1 % des cas ont été de grade 5 (voir rubrique 4.2).

Chez les patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 669), une neutropénie a été rapportée chez 43,5 % des patients et les événements étaient de grade 3 ou 4 chez 28,7 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 16 jours (plage : 1 jour à 24,8 mois) et la durée médiane du premier événement était de 9 jours (plage : 2 jours à 17,2 mois). Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 3,0 % des patients et 0,1 % des cas ont été de grade 5 (voir rubrique 4.2).

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 1 449), une diminution de la FEVG a été rapportée chez 57 patients (3,9 %), dont 10 cas de grade 1 (0,7 %), 40 cas de grade 2 (2,8 %) et 7 cas de grade 3 (0,5 %). La fréquence observée de diminution de la FEVG sur la base des paramètres paracliniques (échocardiographie ou

ventriculographie isotopique) était de 202/1 341 (15,1 %) pour les événements de grade 2 et de 12/1 341 (0,9 %) pour les événements de grade 3. Enhertu n'a pas été étudié chez les patients ayant une FEVG inférieure à 50 % avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.2).

Chez les patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 669), une diminution de la FEVG a été rapportée chez 12 patients (1,8 %), dont 1 cas de grade 1 (0,1 %), 8 cas de grade 2 (1,2 %) et 3 cas de grade 3 (0,4 %). La fréquence observée de diminution de la FEVG sur la base des paramètres paracliniques (échocardiographie ou ventriculographie isotopique) était de 89/597 (14,9 %) pour les événements de grade 2 et de 8/597 (1,3 %) pour les événements de grade 3.

Réactions à la perfusion

Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 1 449), des réactions à la perfusion ont été rapportées chez 18 patients (1,2 %), tous les cas étant de grade 1 ou de grade 2. Il n'a pas été rapporté d'événements de grade 3. Trois événements (0,2 %) de réaction à la perfusion ont entraîné l'interruption du traitement et aucun événement n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Chez les patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 669), des réactions à la perfusion ont été rapportées chez 7 patients (1,0 %), tous les cas étant de grade 1 ou de grade 2. Il n'a pas été rapporté d'événements de grade 3. Un événement (0,1 %) de réaction à la perfusion a entraîné l'interruption du traitement et aucun événement n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité d'immunogénicité. Pour l'ensemble des doses testées dans les études cliniques, 2,1 % des patients évaluable (47/2 213) avaient développé des anticorps contre le trastuzumab déruxécane après le traitement par Enhertu. L'incidence d'anticorps neutralisants dirigés contre le trastuzumab déruxécane apparus sous traitement était de 0,1 % (2/2 213). Il n'a pas été observé d'association entre le développement d'anticorps et les réactions de type allergique.

Population pédiatrique

La sécurité n'a pas été établie dans cette population.

Sujets âgés

Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 1 449), 24,2 % étaient âgés de 65 ans et plus et 4,3 % étaient âgés de 75 ans et plus. Il a été observé une incidence supérieure d'effets indésirables de grades 3 et 4 chez les patients âgés de 65 ans et plus (50,0 %) par rapport aux patients de moins de 65 ans (42,7 %), ce qui a entraîné un taux plus élevé d'arrêts du traitement en raison d'effets indésirables.

Sur les 669 patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques, 39,2 % étaient âgés de 65 ans et plus et 7,6 % étaient âgés de 75 ans et plus. L'incidence d'effets indésirables de grades 3 et 4 observée chez les patients âgés de 65 ans et plus était de 59,9 % contre 62,9 % chez les patients plus jeunes. Il a été observé une incidence supérieure d'effets indésirables de grades 3 et 4 chez les patients âgés de 75 ans et plus (64,7 %) par rapport aux patients de moins de 75 ans (61,5 %). Chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'incidence d'effets indésirables graves (37,3 %) et d'événements fatals (7,8 %) était plus élevée que chez les patients de moins de 75 ans (20,7 % et 2,3 %). Les données permettant d'établir la sécurité chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Différences ethniques

Dans les études cliniques, il n'a pas été observé de différences pertinentes de l'exposition ou de l'efficacité entre les patients de différents groupes ethniques. Chez les patients asiatiques traités par Enhertu 6,4 mg/kg, il a été observé une incidence plus élevée (différence ≥ 10 %) de neutropénie (58,1 % *versus* 18,6 %), d'anémie (51,1 % *versus* 32,4 %), de leucopénie (42,7 % *versus* 6,9 %), de thrombopénie (40,5 % *versus* 15,4 %) et de lymphopénie (17,6 % *versus* 7,3 %) que chez les patients d'autres groupes ethniques. Chez les patients asiatiques, 4,3 % ont présenté un événement de saignement dans les 14 jours suivant l'apparition d'une thrombopénie, contre 1,6 % des patients d'autres groupes ethniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée de trastuzumab déruxtécán n'a pas été établie. Dans les études cliniques, il n'a pas été testé de doses uniques supérieures à 8,0 mg/kg. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin que des signes ou symptômes d'effets indésirables puissent être détectés et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, inhibiteurs HER2 (anti-HER2) (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain), Code ATC : L01FD04.

Mécanisme d'action

Enhertu, trastuzumab déruxtécán, est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2. L'anticorps est une IgG1 anti-HER2 humanisée couplée au déruxtécán (DXd), un inhibiteur de la topoisomérase I, par un agent de liaison tétrapeptidique clivable. L'anticorps conjugué est stable dans le plasma. La fonction de la composante anticorps est de se lier aux récepteurs HER2 exprimés à la surface de certaines cellules tumorales. Après la liaison, le complexe trastuzumab déruxtécán est alors internalisé et l'agent de liaison est clivé dans la cellule par des enzymes lysosomales dont l'expression est régulée positivement dans les cellules cancéreuses. Une fois libéré, le DXd qui diffuse à travers la membrane provoque des lésions de l'ADN et la mort cellulaire par apoptose. Le DXd, un dérivé de l'exatécán, est environ 10 fois plus puissant que le SN-38, le métabolite actif de l'irinotécán.

Des études *in vitro* indiquent que la composante anticorps du trastuzumab déruxtécán, qui possède la même séquence d'acides aminés que le trastuzumab, se lie également au récepteur FcγRIIIa et à la fraction C1q du complément. L'anticorps induit une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) dans les cellules humaines de cancer du sein qui surexpriment HER2. En outre, l'anticorps inhibe la signalisation par la voie phosphatidyl-inositol-3 kinase (PI3-K) dans les cellules humaines de cancer du sein qui surexpriment HER2.

Efficacité clinique

Cancer du sein HER2-positif

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast03, une étude de phase III multicentrique en ouvert, randomisée, contrôlée contre comparateur actif, en deux bras, menée chez des patients présentant un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique qui avaient reçu un traitement antérieur par trastuzumab et taxane pour la maladie métastatique ou qui avaient présenté une récurrence de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant la fin de celui-ci.

Des échantillons de tissu tumoral archivés étaient requis pour confirmer la positivité HER2, définie comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou un statut positif par hybridation *in situ* (HIS). Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ayant nécessité une corticothérapie ou présentant une PID/pneumopathie inflammatoire lors de la sélection, les patients présentant des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques, les patients ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement significative et les patients ayant reçu un traitement antérieur par un anticorps conjugué anti-HER2 pour la maladie métastatique étaient exclus de l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Enhertu 5,4 mg/kg (N = 261) ou le trastuzumab emtansine 3,6 mg/kg (N = 263) en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. La randomisation était stratifiée en fonction du statut des récepteurs hormonaux, d'un traitement antérieur par le pertuzumab et de la présence d'un envahissement viscéral. Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) déterminée par revue centralisée indépendante en aveugle (RCIA) selon les Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1). La survie globale (SG) était le principal critère d'évaluation secondaire de l'efficacité. La SSP déterminée selon l'évaluation par les investigateurs, le taux de réponse objective (TRO) confirmée et la durée de la réponse (DR) étaient des critères secondaires.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. Chez les 524 patients randomisés, les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian de 54 ans (plage : 20 à 83 ans), 65 ans et plus (20,2 %), femmes (99,6 %), asiatiques (59,9 %), blancs (27,3 %), noirs ou afro-américains (3,6 %), indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (62,8 %) ou de 1 (36,8 %), statut des récepteurs hormonaux (positif : 51,9 %), présence d'un envahissement viscéral (73,3 %), présence de métastases cérébrales lors de l'inclusion (15,6 %) et administration antérieure d'une ligne de traitement systémique pour la maladie métastatique (48,3 %). Le pourcentage de patients qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour la maladie métastatique était de 9,5 %. Le pourcentage de patients préalablement traités par pertuzumab était de 61,1 %.

Au moment de l'analyse intermédiaire prédéfinie de la SSP basée sur 245 événements (73 % du nombre total d'événements prévu pour l'analyse finale), l'étude a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP déterminée par RCIA chez les patients randomisés pour recevoir Enhertu par rapport aux patients recevant le trastuzumab emtansine. Les données de SSP déterminée par RCIA issues de l'analyse principale (date de gel des données : 21 mai 2021) et les résultats en termes de SG, de TRO et de DR actualisés issus des données disponibles à la date de gel des données du 25 juillet 2022 sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast03

Critère d'efficacité	Enhertu N = 261	Trastuzumab emtansine N = 263
Survie sans progression (SSP) déterminée par RCIA^a		
Nombre d'événements (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (18,5 ; NE)	6,8 (5,6 ; 8,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,28 (0,22 ; 0,37)	
Valeur p	p < 0,000001 [†]	
Survie globale (SG)^b		
Nombre d'événements (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (40,5 ; NE)	NA (34,0 ; NE)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,64 (0,47 ; 0,87)	
Valeur p ^c	p = 0,0037	
SSP déterminée par RCIA (données actualisées)^b		
Nombre d'événements (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Médiane, mois (IC à 95 %)	28,8 (22,4 ; 37,9)	6,8 (5,6 ; 8,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,33 (0,26 ; 0,43)	
Taux de réponse objective (TRO) confirmée déterminé par RCIA^b		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
IC à 95 %	(73,1 ; 83,4)	(29,2 ; 41,1)
Réponse complète, n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Réponse partielle, n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Durée de la réponse déterminée par RCIA^b		
Médiane, mois (IC à 95 %)	36.6 (22.4 ; NE)	23.8 (12.6 ; 34.7)

IC = intervalle de confiance ; NA = non atteinte ; NE = non estimable.

[†] Présentée avec 6 décimales.

^a Date de gel des données : 21 mai 2021.

^b Date de gel des données pour une analyse intermédiaire de la SG prédéfinie : 25 juillet 2022.

^c La valeur p a été déterminée selon un test du log-rank stratifié ; elle dépassait la limite d'efficacité de 0,013.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (date de gel des données : 25 juillet 2022)

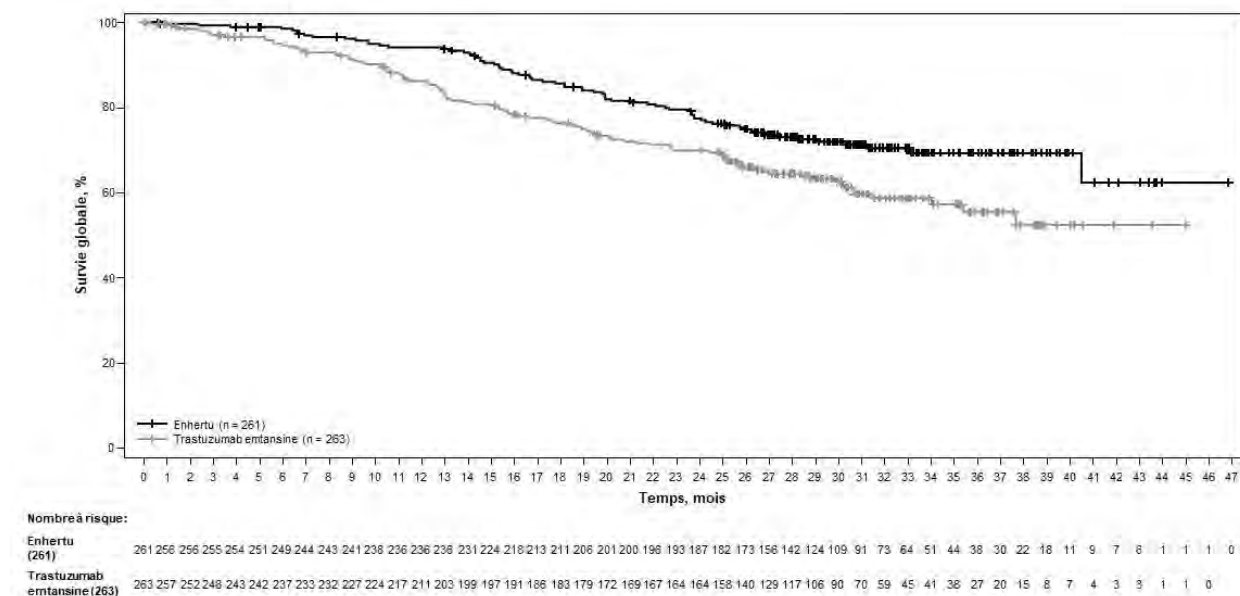
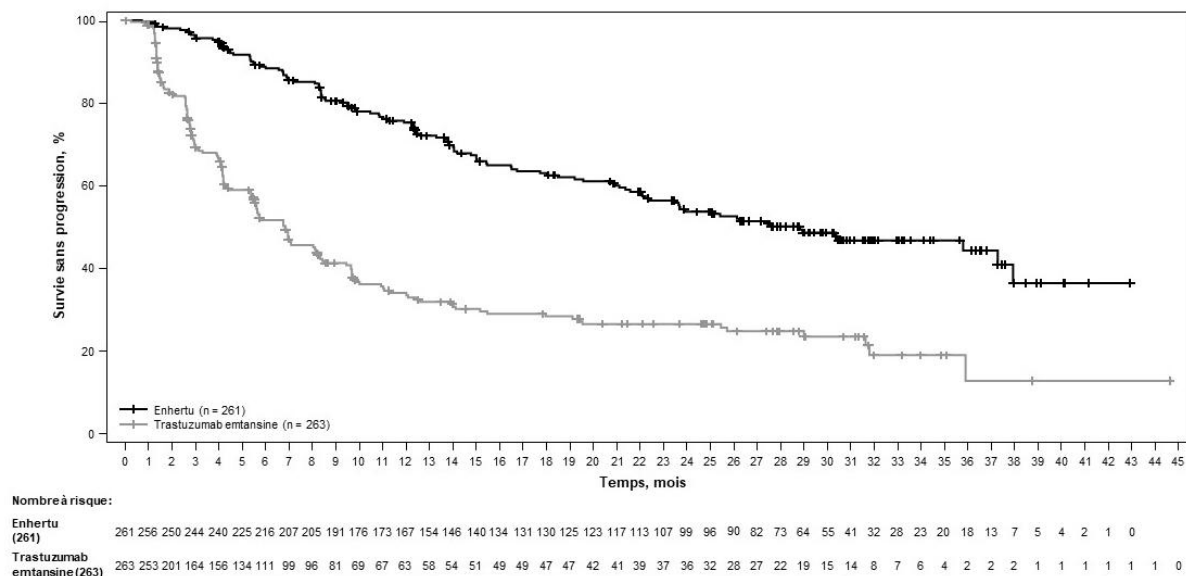


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression déterminée par RCIA (date de gel des données : 25 juillet 2022)



Des résultats comparables en termes de SSP ont été observés dans les sous-groupes prédéfinis en fonction d'un traitement antérieur par le pertuzumab, du statut des récepteurs hormonaux et de la présence d'un envahissement viscéral.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast02, une étude de phase III multicentrique en ouvert, randomisée, contrôlée contre comparateur actif, menée chez des patients présentant un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique résistant ou réfractaire au traitement antérieur par trastuzumab emtansine (T-DM1). Des échantillons de tissu tumoral archivés étaient requis pour confirmer la positivité HER2, définie comme un score 3+ par IHC ou un statut positif par HIS. Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ayant nécessité une corticothérapie ou présentant une PID/pneumopathie inflammatoire lors de la sélection, les patients présentant des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques et les patients ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement significative étaient exclus de l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Enhertu 5,4 mg/kg (n = 406) en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines ou le traitement choisi par le médecin (n = 202, trastuzumab plus capécitabine ou lapatinib plus capécitabine). La randomisation était stratifiée en fonction du statut des récepteurs hormonaux, d'un traitement antérieur par le pertuzumab et de la présence d'un envahissement viscéral. Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) déterminée par revue centralisée indépendante en aveugle (RCIA) selon les critères RECIST v1.1. La survie globale (SG) était le principal critère d'évaluation secondaire de l'efficacité. La SSP déterminée selon l'évaluation par les investigateurs, le taux de réponse objective (TRO) confirmée et la durée de la réponse (DR) étaient des critères secondaires.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les bras de traitement. Chez les 608 patients randomisés, les caractéristiques étaient les suivantes : âge médian de 54 ans (plage : 22 à 88 ans), femmes (99,2 %), blancs (63,2 %), asiatiques (29,3 %), noirs ou afro-américains (2,8 %), indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (57,4 %) ou de 1 (42,4%), statut des récepteurs hormonaux positif (58,6 %), présence d'un envahissement viscéral (78,3 %), présence de métastases cérébrales lors de l'inclusion (18,1 %) et administration antérieure d'une ligne de traitement systémique pour la maladie métastatique (4,9 %).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 5 et les figures 3 et 4.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast02

Critère d'efficacité	Enhertu N = 406	Traitement choisi par le médecin N = 202
SSP déterminée par RCIA		
Nombre d'événements (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	17,8 (14,3 ; 20,8)	6,9 (5,5 ; 8,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,36 (0,28 ; 0,45)	
Valeur p	p < 0,000001 [†]	
Survie globale (SG)		
Nombre d'événements (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Médiane, mois (IC à 95 %)	39,2 (32,7 ; NE)	26,5 (21,0 ; NE)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,66 (0,50 ; 0,86)	
Valeur p ^a	p = 0,0021	
SSP déterminée selon l'évaluation par les investigateurs		
Nombre d'événements (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Médiane, mois (IC à 95 %)	16,7 (14,3 ; 19,6)	5,5 (4,4 ; 7,0)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,28 (0,23 ; 0,35)	
Taux de réponse objective (TRO) confirmée déterminé par RCIA		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
IC à 95 %	(65,0 ; 74,1)	(23,0 ; 36,0)
Réponse complète, n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Réponse partielle, n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Durée de la réponse déterminée par RCIA		
Médiane, mois (IC à 95 %)	19,6 (15,9 ; NE)	8,3 (5,8 ; 9,5)

IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable.

[†] Présentée avec 6 décimales.

^a La valeur p a été déterminée selon un test du log-rank stratifié ; elle dépassait la limite d'efficacité de 0,004.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression déterminée par RCIA

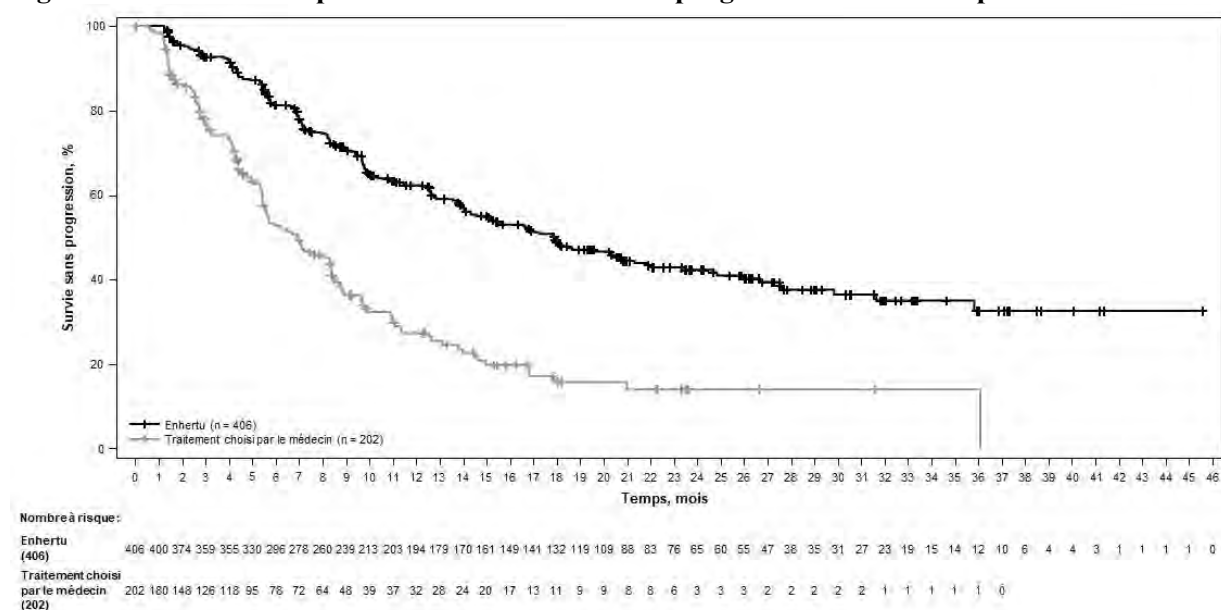
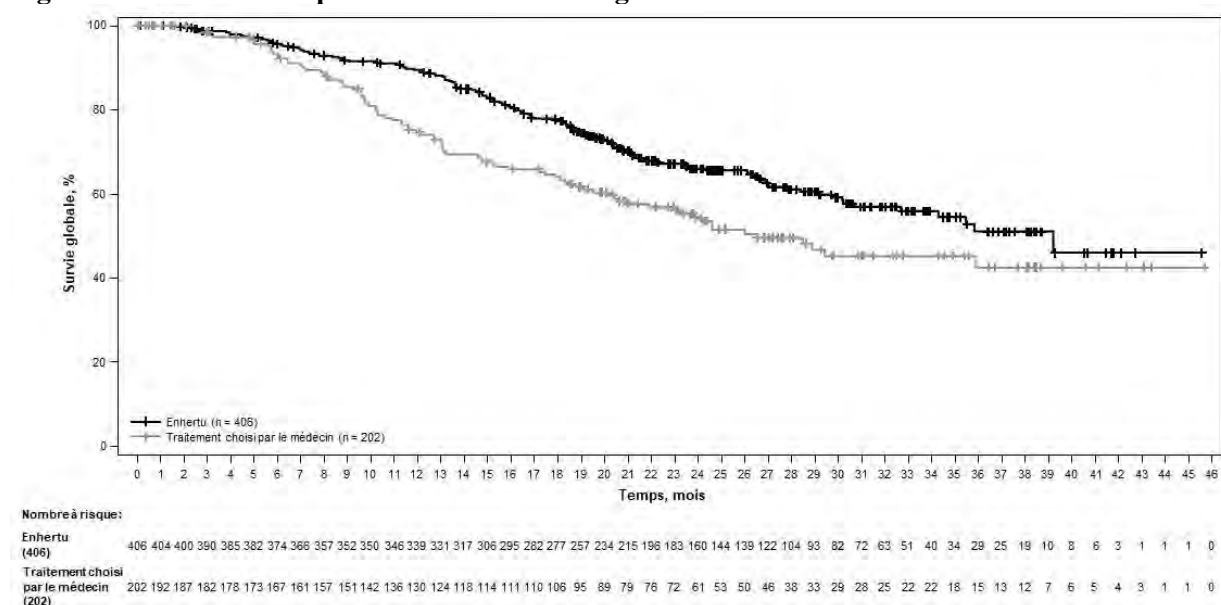


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast01, une étude de phase II multicentrique en ouvert en un seul bras, menée chez des patientes présentant un cancer du sein HER2-positif non résecable et/ou métastatique qui avaient reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant un agent anti-HER2, dont le trastuzumab emtansine (100 %), le trastuzumab (100 %) et le pertuzumab (65,8 %). Des échantillons de tissu tumoral archivés étaient requis pour confirmer la positivité HER2, définie comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou un statut positif par hybridation *in situ* (HIS). Les patientes ayant des antécédents de PID ou présentant une PID lors de la sélection, les patientes présentant des métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques et les patientes ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement significative étaient exclues de l'étude. Les patientes incluses présentaient au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1. Enhertu était administré en perfusion intraveineuse à la dose de 5,4 mg/kg toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmée selon les critères RECIST v1.1 dans la population en intention de traiter, évaluée par revue centralisée indépendante (RCI). Le critère d'efficacité secondaire était la durée de la réponse (DR).

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des 184 patientes incluses dans l'étude DESTINY-Breast01 étaient : âge médian de 55 ans (plage : 28 à 96 ans), 65 ans et plus (23,9 %), femmes (100 %), blanches (54,9 %), asiatiques (38,0 %), noires ou afro-américaines (2,2 %), indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (55,4 %) ou de 1 (44,0 %), statut des récepteurs hormonaux (positif : 52,7 %), présence d'un envahissement viscéral (91,8 %), métastases cérébrales préalablement traitées et stables (13,0 %), nombre médian de traitements antérieurs de la maladie métastatique : 5 (plage : 2 à 17), somme des diamètres des lésions cibles (< 5 cm : 42,4 %, ≥ 5 cm : 50,0 %).

Une analyse préliminaire (durée médiane de suivi de 11,1 mois [plage : 0,7 à 19,9 mois]) a montré un taux de réponse objective confirmée de 60,9 % (IC à 95 % : 53,4 ; 68,0), 6,0 % de patientes ayant obtenu une réponse complète et 54,9 % une réponse partielle ; 36,4 % des patientes présentaient une maladie stable, 1,6 % une progression de la maladie et 1,1 % n'étaient pas évaluable. La durée médiane de réponse à cette date était de 14,8 mois (IC à 95 % : 13,8 ; 16,9), avec une durée de réponse ≥ 6 mois chez 81,3 % des patientes ayant obtenu une réponse (IC à 95 % : 71,9 ; 87,8). Les résultats d'efficacité issues d'une analyse actualisée au moment du gel des données avec une durée médiane de suivi de 20,5 mois (plage : 0,7 à 31,4 mois) sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast01 (population en intention de traiter)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Taux de réponse objective confirmée (IC à 95 %)*†	61,4 % (54,0 ; 68,5)
Réponse complète (RC)	6,5 %
Réponse partielle (RP)	54,9 %
Durée de la réponse‡	
Médiane, mois (IC à 95 %)	20,8 (15,0 ; NA)
% de patientes avec durée de la réponse ≥ 6 mois (IC à 95 %)§	81,5 % (72,2 ; 88,0)

IC à 95 % du TRO calculé selon la méthode de Clopper-Pearson.

IC = intervalle de confiance.

IC à 95 % calculés selon la méthode de Brookmeyer-Crowley.

* Les réponses confirmées (par revue centralisée indépendante en aveugle) étaient définies comme une RC ou RP enregistrée, confirmée par de nouveaux examens d'imagerie réalisés au moins 4 semaines après la visite au cours de laquelle la réponse avait été observée pour la première fois.

† Sur les 184 patientes, 35,9 % présentaient une maladie stable, 1,6 % une progression de la maladie et 1,1 % n'étaient pas évaluable.

‡ Inclut 73 patientes dont les données ont été censurées.

§ Selon une estimation de Kaplan-Meier.

NA = non atteinte.

Une activité antitumorale uniforme a été observée dans les sous-groupes prédéfinis en fonction d'un traitement antérieur par le pertuzumab et du statut des récepteurs hormonaux.

Cancer du sein HER2-faible

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast04, une étude de phase III multicentrique randomisée en ouvert, menée chez 557 patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique. L'étude comportait deux cohortes : 494 patients avec statut positif pour les récepteurs hormonaux (RH+) et 63 patients avec statut négatif (RH-).

L'expression faible d'HER2 était définie comme un score IHC 1+ (défini par un marquage membranaire partiel faible dans plus de 10 % des cellules tumorales) ou IHC 2+/HIS-, déterminé par

un laboratoire central à l'aide du test PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5). Les patients devaient avoir reçu une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou avoir présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante. Conformément aux critères d'inclusion, les patients ayant le statut RH+ devaient avoir reçu au moins une hormonothérapie et être inéligibles à une autre hormonothérapie au moment de la randomisation. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines ou la chimiothérapie choisie par le médecin (N = 184, éribuline 51,1 %, capécitabine 20,1 %, gemcitabine 10,3 %, nab-paclitaxel 10,3 % ou paclitaxel 8,2 %). La randomisation était stratifiée en fonction du statut HER2 déterminé par IHC sur des échantillons de tissu tumoral (IHC 1+ ou IHC 2+/HIS-), du nombre de lignes de chimiothérapie antérieures en situation métastatique (1 ou 2) et du statut des RH/du traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6 (RH+ avec traitement anti-CDK4/6 antérieur, RH+ sans traitement anti-CDK4/6 antérieur ou RH-). Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ayant nécessité une corticothérapie ou présentant une PID/pneumopathie inflammatoire lors de la sélection et les patients présentant une cardiopathie cliniquement significative étaient exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques ou ayant un indice de performance ECOG > 1 étaient également exclus.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) chez les patients présentant un cancer du sein avec statut RH+, évaluée par RCIA selon les critères RECIST v1.1. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la SSP évaluée par RCIA selon les critères RECIST v1.1 dans la population totale (ensemble des patients avec statut RH+ ou RH- randomisés), la survie globale (SG) chez les patients avec statut RH+ et la SG dans la population totale. Le TRO, la DR et les scores de l'échelle d'auto-évaluation par les patients (PRO - *patient-reported outcomes*) étaient des critères d'évaluation secondaires.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les bras de traitement. Chez les 557 patients randomisés, l'âge médian était de 57 ans (plage : 28 à 81 ans), 23,5 % étaient âgés de 65 ans et plus, 99,6 % étaient des femmes et 0,4 % étaient des hommes, 47,9 % étaient blancs, 40,0 % étaient asiatiques et 1,8 % étaient noirs ou afro-américains. Les patients avaient un indice de performance ECOG de 0 (54,8 %) ou 1 (45,2 %) lors de l'inclusion, 56,7 % avaient un score IHC 1+, 42,4 % un score IHC 2+/HIS-, 88,7 % avaient le statut RH+ et 11,3 % le statut RH-, 69,8 % présentaient des métastases hépatiques, 32,9 % des métastases pulmonaires et 5,7 % des métastases cérébrales. Les pourcentages de patients ayant reçu un traitement antérieur par anthracycline étaient de 46,3 % en situation (néo)adjuvante et de 19,4 % en situation de maladie localement avancée et/ou métastatique. En situation métastatique, les patients avaient reçu un nombre médian de trois lignes de traitement systémique antérieures (plage : 1 à 9), 57,6 % des patients ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur et 40,9 % des patients en ayant reçu deux et 3,9 % des patients présentaient une progression rapide de la maladie (progression en situation néo/adjuvante). Chez les patients ayant le statut RH+, le nombre médian de lignes d'hormonothérapie antérieures étaient de 2 (plage : 0 à 9) et 70 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 7 et les figures 5 et 6.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast04

Critère d'efficacité	Cohorte RH+		Population totale (cohortes RH+ et RH-)	
	Enhertu (N = 331)	Chimiothérapie (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Chimiothérapie (N = 184)
Survie globale				
Nombre d'événements (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	23,9 (20,8 ; 24,8)	17,5 (15,2 ; 22,4)	23,4 (20,0 ; 24,8)	16,8 (14,5 ; 20,0)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,64 (0,48 ; 0,86)		0,64 (0,49 ; 0,84)	
Valeur p	0,0028		0,001	
Survie sans progression déterminée par RCIA				
Nombre d'événements (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Médiane, mois (IC à 95 %)	10,1 (9,5 ; 11,5)	5,4 (4,4 ; 7,1)	9,9 (9,0 ; 11,3)	5,1 (4,2 ; 6,8)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,51 (0,40 ; 0,64)		0,50 (0,40 ; 0,63)	
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001	
Taux de réponse objective (TRO) confirmée déterminé par RCIA*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
IC à 95 %	47,0 ; 58,0	11,0 ; 22,8	47,1 ; 57,4	11,3 ; 22,5
Réponse complète, n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Réponse partielle, n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Durée de la réponse déterminée par RCIA*				
Médiane, mois (IC à 95 %)	10,7 (8,5 ; 13,7)	6,8 (6,5 ; 9,9)	10,7 (8,5 ; 13,2)	6,8 (6,0 ; 9,9)

IC = intervalle de confiance.

* Sur la base des données issues des cahiers d'observation électroniques pour la cohorte RH+ : N = 333 dans le bras Enhertu et N = 166 dans le bras chimiothérapie.

Un bénéfice homogène en termes de SG et de SSP a été observé dans les sous-groupes prédéfinis en fonction du statut des RH, du traitement antérieur ou non par un inhibiteur de CDK4/6, du nombre de chimiothérapies antérieures et du statut IHC 1+ ou IHC 2+/HIS-. Dans le sous-groupe RH-, la SG médiane était de 18,2 mois (IC à 95 % : 13,6 ; non estimable) chez les patients randomisés pour recevoir Enhertu contre 8,3 mois (IC à 95 % : 5,6 ; 20,6) chez les patients randomisés pour recevoir la chimiothérapie, avec un hazard ratio de 0,48 (IC à 95 % : 0,24 ; 0,95). La SSP médiane était de 8,5 mois (IC à 95 % : 4,3 ; 11,7) chez les patients randomisés pour recevoir Enhertu et de 2,9 mois (IC à 95 % : 1,4 ; 5,1) chez les patients randomisés pour recevoir la chimiothérapie, avec un hazard ratio de 0,46 (IC à 95 % : 0,24 ; 0,89).

Dans une analyse descriptive actualisée avec une durée médiane de suivi de 32 mois, les améliorations de la SG concordaient avec les résultats de l'analyse principale. Le hazard ratio dans la population

totale était de 0,69 (IC à 95 % : 0,55 ; 0,86), avec une SG médiane de 22,9 mois (IC à 95 % : 21,2 ; 24,5) dans le bras recevant Enhertu contre 16,8 mois (IC à 95 % : 14,1 ; 19,5) dans le bras recevant la chimiothérapie. La courbe de Kaplan-Meier de la SG selon l'analyse actualisée est présentée dans la figure 5.

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population totale) (analyse actualisée)

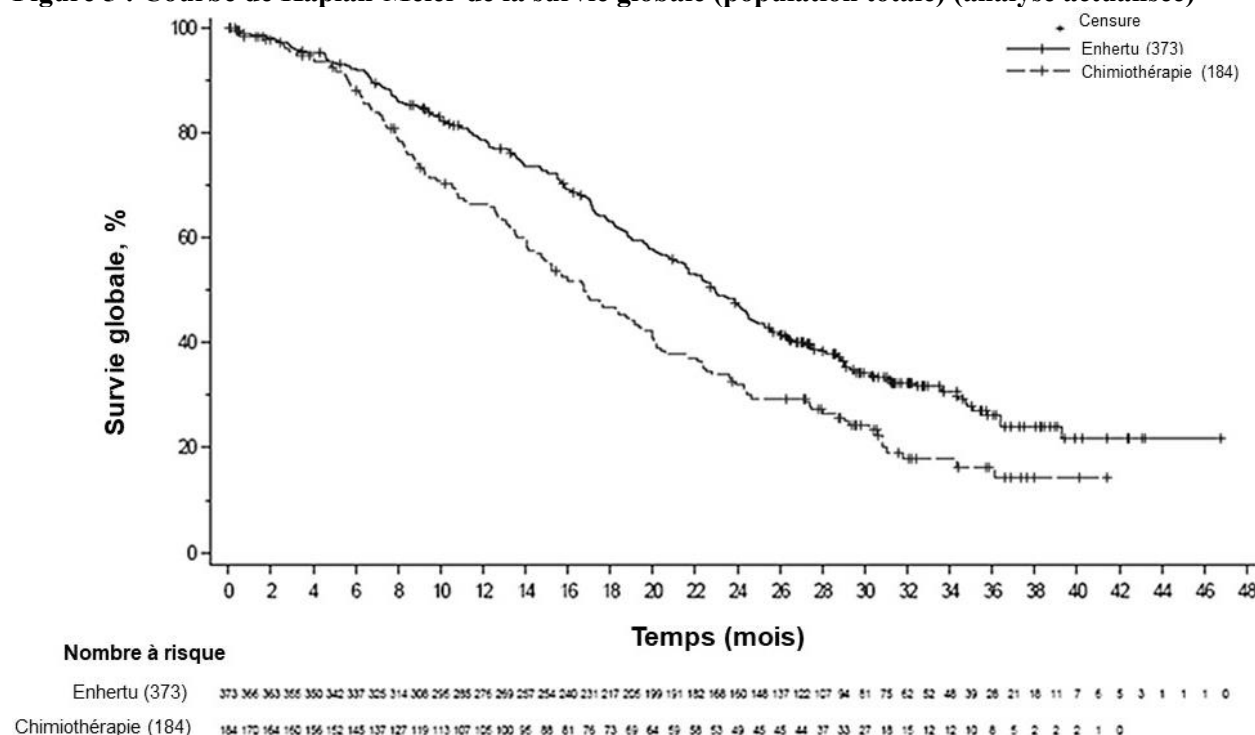
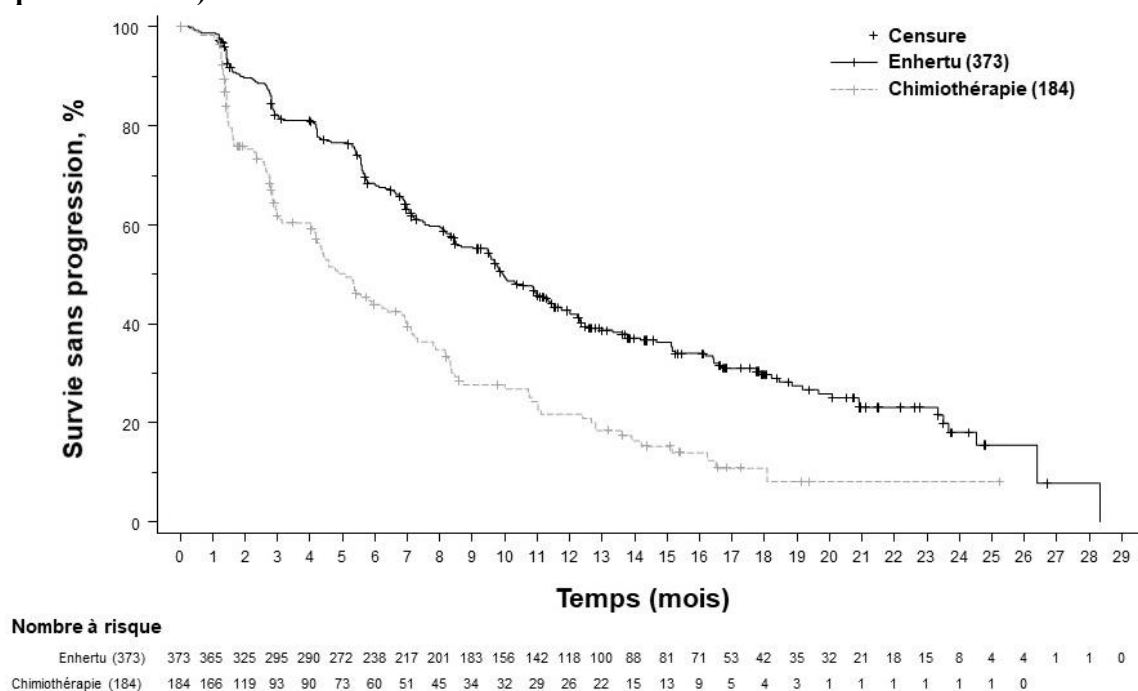


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression déterminée par RCIA (population totale)



DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Lung02, une étude de phase II randomisée visant à évaluer deux doses en double aveugle (patients et investigateurs). L'étude a été menée chez des patients adultes présentant un CBNPC métastatique avec mutation d'HER2 qui avaient reçu au moins une ligne de traitement comportant une chimiothérapie à base de platine. La présence d'une mutation activatrice d'HER2 (ERBB2) était déterminée prospectivement dans les échantillons de tissu tumoral par le laboratoire local à l'aide d'une méthode validée telle que séquençage à haut débit, test PCR (réaction en chaîne par polymérase) ou spectrométrie de masse. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Enhertu 5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg toutes les trois semaines. La randomisation était stratifiée en fonction d'un traitement antérieur par un inhibiteur de PD-1 (*programmed cell death receptor-1*) et/ou de PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*) (oui *versus* non). Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ayant nécessité une corticothérapie ou présentant une PID/pneumopathie inflammatoire lors de la sélection et les patients présentant une cardiopathie cliniquement significative étaient exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques ou ayant un indice de performance ECOG > 1 étaient également exclus.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le TRO confirmée, déterminée par RCIA selon les critères RECIST v1.1. Le critère d'efficacité secondaire était la durée de la réponse (DR).

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des 102 patients inclus dans le bras recevant la dose de 5,4 mg/kg étaient : âge médian de 59,4 ans (plage : 31 à 84 ans), femmes (63,7 %), asiatiques (63,7 %), blancs (22,5 %) ou autre groupe ethnique (13,7 %), indice de performance ECOG de 0 (28,4 %) ou de 1 (71,6 %), présence d'une mutation dans le domaine kinase d'*ERBB2* (97,1 %), présence d'une mutation dans le domaine extracellulaire (2,9 %), présence d'une mutation d'HER2 dans l'exon 19 ou l'exon 20 (96,1 %), présence de métastases cérébrales stables (34,3 %), anciens fumeurs (46,1 %), fumeurs actuels (0 %), antécédents de résection pulmonaire (21,6%). Pour la maladie métastatique, 32,4 % avaient reçu plus de deux lignes de traitement systémique antérieures, 100 % avaient reçu une chimiothérapie à base de platine, 73,5 % un inhibiteur de PD-1/PD-L1 et 50,0 % un traitement antérieur consistant en une chimiothérapie à base de platine et un inhibiteur de PD-1/PD-L1 en association.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 8. La durée médiane de suivi était de 11,5 mois (date de gel des données : 23 décembre 2022).

Tableau 8 : Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Lung02

Critère d'efficacité	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102
Taux de réponse objective (TRO) confirmée déterminé par RCIA	
n (%)	50 (49,0)
(IC à 95 %)*	(39,0 ; 59,1)
Réponse complète (RC), n (%)	1 (1,0)
Réponse partielle (RP), n (%)	49 (48,0)
Durée de la réponse	
Médiane, mois (IC à 95 %) [†]	16,8 (6,4 ; NE)

* IC à 95 % calculé selon la méthode de Clopper-Pearson.

IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable.

[†] IC à 95 % calculé selon la méthode de Brookmeyer-Crowley.

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Gastric02, une étude de phase II multicentrique en ouvert en un seul bras menée en Europe et aux États-Unis. Dans l'étude ont été inclus des patients présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique qui avait progressé sous une ligne de traitement comportant le trastuzumab. Les échantillons tumoraux devaient présenter une positivité HER2 confirmée de manière centralisée, définie comme un score IHC 3+ ou un score IHC 2+/HIS+. Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ayant nécessité une corticothérapie ou présentant une PID/pneumopathie inflammatoire lors de la sélection, les patients ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement significative et les patients présentant des métastases cérébrales évolutives étaient exclus de l'étude. Enhertu était administré en perfusion intraveineuse à la dose de 6,4 mg/kg toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmée, évaluée par RCI selon les critères RECIST v1.1. La DR et la SG étaient des critères d'évaluation secondaires.

Chez les 79 patients inclus dans l'étude DESTINY-Gastric02, les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient : l'âge médian était de 61 ans (plage : 20 à 78 ans), 72 % étaient des hommes, 87 % des patients étaient blancs, 5,0 % étaient asiatiques et 1,0 % étaient noirs ou afro-américains. Les patients avaient un indice de performance ECOG de 0 (37 %) ou 1 (63 %), 34 % présentaient un adénocarcinome de l'estomac et 66 % un adénocarcinome de la JOG, 86 % avaient un score IHC 3+ et 13 % un score IHC 2+/HIS+ et 63 % présentaient des métastases hépatiques.

Les résultats d'efficacité en termes de TRO, de DR et de SG sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Gastric02 (population complète d'analyse, FAS*)

Critère d'efficacité	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Date de gel des données : 8 novembre 2021</i>	
Taux de réponse objective (TRO) confirmée[†] % (IC à 95 %) [‡]	41,8 (30,8 ; 53,4)
Réponse complète, n (%)	4 (5,1)
Réponse partielle, n (%)	29 (36,7)
Durée de la réponse Médiane [§] , mois (IC à 95 %) [¶]	8,1 (5,9 ; NE)

NE = non estimable.

* Inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose d'Enhertu.

[†] Évaluée par revue centralisée indépendante.

[‡] Calculé selon la méthode de Clopper-Pearson.

[§] Selon une estimation de Kaplan-Meier.

[¶] Calculé selon la méthode de Brookmeyer-Crowley.

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Gastric01, une étude de phase II multicentrique en ouvert, randomisée, menée au Japon et en Corée du Sud. Dans cette étude supportive ont été inclus des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif localement avancé ou métastatique qui avait progressé sous au moins deux lignes de traitement antérieures, comprenant le trastuzumab, une fluoropyrimidine et un sel de platine. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Enhertu (N = 126) ou la chimiothérapie choisie par le médecin : irinotécan (N = 55) ou paclitaxel (N = 7). Les échantillons tumoraux devaient présenter une positivité HER2 confirmée de manière centralisée, définie comme un

score IHC 3+ ou un score IHC 2+/HIS+. Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ayant nécessité une corticothérapie ou présentant une PID/pneumopathie inflammatoire lors de la sélection, les patients ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement significative et les patients présentant des métastases cérébrales évolutives étaient exclus de l'étude. Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) non confirmée, évaluée par RCI selon les critères RECIST v1.1. La survie globale (SG) était le principal critère secondaire. La survie sans progression (SSP), la durée de la réponse (DR) et le taux de réponse objective confirmée étaient des critères d'évaluation secondaires supplémentaires.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les bras de traitement. Chez les 188 patients, l'âge médian était de 66 ans (plage : 28 à 82 ans), 76 % étaient des hommes, 100 % étaient asiatiques. Les patients avaient un indice de performance ECOG de 0 (49 %) ou 1 (51 %), 87 % présentaient un adénocarcinome de l'estomac et 13 % un adénocarcinome de la JOG, 76 % avaient un score IHC 3+ et 23 % un score IHC 2+/HIS+, 54 % présentaient des métastases hépatiques et 29 % des métastases pulmonaires ; la somme des diamètres des lésions cibles était < 5 cm chez 47 % des patients, ≥ 5 et < 10 cm chez 30 % et ≥ 10 cm chez 17 % ; 55 % des patients avaient reçu préalablement deux lignes de traitement et 45 % avaient reçu trois lignes de traitement ou plus pour la maladie localement avancée ou métastatique.

Les résultats d'efficacité (date de gel des données : 3 juin 2020) pour Enhertu (n = 126) *versus* chimiothérapie choisie par le médecin (n = 62) étaient un taux de réponse globale confirmée de 39,7 % (IC à 95 % : 31,1 ; 48,8) *versus* 11,3 % (IC à 95 % : 4,7 ; 21,9). Le taux de réponse complète était de 7,9 % *versus* 0 % et le taux de réponse partielle de 31,7 % *versus* 11,3 %. Les autres résultats d'efficacité pour Enhertu *versus* chimiothérapie choisie par le médecin étaient une DR médiane de 12,5 mois (IC à 95 % : 5,6 ; NE) *versus* 3,9 mois (IC à 95 % : 3,0 ; 4,9). La SSP médiane était de 5,6 mois (IC à 95 % : 4,3 ; 6,9) *versus* 3,5 mois (IC à 95 % : 2,0 ; 4,3 ; hazard ratio = 0,47 [IC à 95 % : 0,31 ; 0,71]). Une analyse de la SG, prédéfinie au moment où 133 décès auraient été observés, a montré un bénéfice en termes de survie dans le groupe traité par Enhertu par rapport au groupe recevant la chimiothérapie choisie par le médecin (hazard ratio = 0,60). La SG médiane était de 12,5 mois (IC à 95 % : 10,3 ; 15,2) dans le groupe traité par Enhertu et de 8,9 mois (IC à 95 % : 6,4 ; 10,4) dans le groupe recevant la chimiothérapie choisie par le médecin.

Population pédiatrique

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le trastuzumab déruxtécan est administré par voie intraveineuse. Il n'a pas été mené d'études avec d'autres voies d'administration.

Distribution

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les volumes de distribution centraux (Vc) estimés du trastuzumab déruxtécan et de l'inhibiteur de la topoisomérase I, le DXd, sont respectivement de 2,68 litres et 28,0 litres.

In vitro, le taux moyen de liaison du DXd aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 97 %.

In vitro, le rapport des concentrations sang/plasma du DXd est d'environ 0,6.

Biotransformation

Le trastuzumab déruxtécán est clivé dans la cellule par des enzymes lysosomales pour libérer le DXd.

Il est attendu que l'anticorps monoclonal IgG1 anti-HER2 humanisé soit dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques de la même façon que les IgG endogènes.

Des études de métabolisme *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que le DXd est métabolisé principalement par le CYP3A4 par des voies oxydatives.

Élimination

Après administration par voie intraveineuse de trastuzumab déruxtécán chez des patients présentant un cancer du sein HER2-positif ou HER2-faible métastatique ou un CBNPC avec mutation d'HER2, la clairance du trastuzumab déruxtécán calculée dans une analyse pharmacocinétique de population est de 0,4 L/jour et celle du DXd est de 18,4 L/heure. Chez les patients présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG localement avancé ou métastatique, la clairance du trastuzumab déruxtécán était plus élevée de 20 % que chez les patients présentant un cancer du sein HER2-positif métastatique. Lors du cycle 3, la demi-vie d'élimination apparente ($t_{1/2}$) du trastuzumab déruxtécán et du DXd libéré est d'environ 7 jours. Une accumulation modérée du trastuzumab déruxtécán (environ 35 % lors du cycle 3 par rapport au cycle 1) a été observée.

Après administration de DXd par voie intraveineuse chez le rat, le produit était éliminé principalement dans les fèces par voie hépatobiliaire. Le DXd était le composant le plus abondant dans les urines, les fèces et la bile. Après administration unique de trastuzumab déruxtécán par voie intraveineuse (6,4 mg/kg) chez le singe, le DXd sous forme inchangée libéré était le composant le plus abondant dans les urines et les fèces. L'élimination du DXd n'a pas été étudiée chez l'homme.

Interactions *in vitro*

Effets d'Enhertu sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Les études *in vitro* indiquent que le DXd n'est pas un inhibiteur des principales enzymes du CYP450 incluant les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A. Les études *in vitro* indiquent que le DXd n'est pas un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ou BSEP.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique d'Enhertu

In vitro, le DXd est un substrat de la P-gp, d'OATP1B1, d'OATP1B3, de MATE2-K, de MRP1 et de la BCRP. Il n'est pas attendu d'interactions cliniquement significatives avec les médicaments qui sont des substrats des transporteurs MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B ou BCRP (voir rubrique 4.5).

Linéarité/non-linéarité

Après administration par voie intraveineuse, l'exposition au trastuzumab déruxtécán et au DXd libéré augmente de façon proportionnelle à la dose dans la plage de doses de 3,2 mg/kg à 8,0 mg/kg (environ 0,6 à 1,5 fois la dose recommandée), avec une variabilité interindividuelle faible à modérée. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, la variabilité interindividuelle était de 24 % et 28 % respectivement pour la clairance du trastuzumab déruxtécán et du DXd et de 16 % et 55 % respectivement pour le volume de distribution central. La variabilité intra-individuelle des valeurs de l'ASC (aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps) du trastuzumab déruxtécán et du DXd était d'environ 8 % et 14 % respectivement.

Populations particulières

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge (20 à 96 ans), le groupe ethnique, l'ethnicité, le sexe et le poids corporel n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au trastuzumab déruxtécán ou au DXd libéré.

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge (plage : 20 à 96 ans) n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab déruxtécán.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été mené d'étude spécifique chez des patients présentant une insuffisance rénale. Selon l'analyse pharmacocinétique de population ayant inclus des patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 et < 90 mL/min) ou modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min) (estimée selon la formule de Cockcroft-Gault), la pharmacocinétique du DXd libéré n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 mL/min).

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été mené d'étude spécifique chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'impact des modifications de la pharmacocinétique du trastuzumab déruxtécán chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT, n'est pas cliniquement significatif. Les données chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $> 1,5$ à $3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT, ne sont pas suffisantes pour permettre de tirer des conclusions et il n'existe pas de données chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $> 3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

Il n'a pas été mené d'études pour évaluer la pharmacocinétique du trastuzumab déruxtécán chez les enfants ou les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, des effets toxiques ont été observés dans les organes lymphatiques et hématopoïétiques, l'intestin, les reins, les poumons, les testicules et la peau après l'administration de trastuzumab déruxtécán à des doses entraînant des niveaux d'exposition à l'inhibiteur de la topoisomérase I (DXd) inférieurs à l'exposition plasmatique chez l'homme. Chez ces animaux, l'exposition à l'anticorps conjugué était similaire ou supérieure à l'exposition plasmatique chez l'homme.

Le DXd a été clastogène dans un essai des micronoyaux sur cellules de moelle osseuse *in vivo* chez le rat et dans un essai d'aberrations chromosomiques sur cellules de poumon de hamster chinois *in vitro* et n'a pas été mutagène dans un essai de mutation réverse sur bactéries *in vitro*.

Il n'a pas été réalisé d'études de cancérogenèse avec le trastuzumab déruxtécán.

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques de la fertilité avec le trastuzumab déruxtécán. Selon les résultats des études de toxicologie générale effectuées chez l'animal, le trastuzumab déruxtécán peut altérer les fonctions de reproduction et la fertilité chez les mâles.

Il n'a pas été mené d'études de toxicité sur la reproduction ou le développement chez l'animal avec le trastuzumab déruxtécán. Selon les résultats des études de toxicologie générale effectuées chez l'animal, le trastuzumab déruxtécán et le DXd étaient toxiques pour les cellules à division rapide (organes lymphatiques/hématopoïétiques, intestin ou testicules) et le DXd était génotoxique, ce qui semble indiquer un potentiel d'embryotoxicité et de tératogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ne pas utiliser de solution injectable de chlorure de sodium pour la reconstitution ou la dilution car cela peut provoquer la formation de particules.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2° C et 8° C, sauf si la reconstitution a été effectuée en conditions aseptiques contrôlées et validées.

Solution diluée

Il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution diluée. Dans le cas contraire, la solution reconstituée diluée dans une poche à perfusion contenant une solution de glucose à 5 % peut être conservée à température ambiante (≤ 30 °C) pendant 4 heures au maximum ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ces durées de conservation débutent au moment de la reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

Enhertu est présenté en flacon en verre borosilicate jaune de type I de 10 mL fermé par un bouchon en laminé de caoutchouc butyle et résine fluorée avec opercule serti jaune en polypropylène/aluminium. Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab déruxécane) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Des procédures appropriées pour la préparation des médicaments cytotoxiques doivent être utilisées. Une technique aseptique appropriée doit être utilisée pour les procédures de reconstitution et de dilution ci-dessous.

Reconstitution

- La reconstitution doit être effectuée immédiatement avant la dilution.
- Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir la pleine dose. Calculer la dose (en mg), le volume total de solution d'Enhertu reconstituée nécessaire et le nombre de flacons d'Enhertu nécessaires (voir rubrique 4.2).
- Reconstituer chaque flacon de 100 mg en utilisant une seringue stérile pour injecter lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables dans chaque flacon afin d'obtenir une concentration finale de 20 mg/mL.
- Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter.
- Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, conserver les flacons contenant la solution d'Enhertu reconstituée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière pendant 24 heures au maximum à compter du moment de la reconstitution. Ne pas congeler.
- Le médicament reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique.

Dilution

- Prélever la quantité calculée du ou des flacons à l'aide d'une seringue stérile. Examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution doit être limpide et incolore à jaune clair. Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles ou si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Diluer le volume calculé de solution d'Enhertu reconstituée dans une poche à perfusion contenant 100 mL de solution de glucose à 5 %. Ne pas utiliser de solution de chlorure de sodium (voir rubrique 6.2). L'utilisation de poches à perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine (copolymère d'éthylène et de polypropylène) est recommandée.
- Retourner doucement la poche à perfusion pour mélanger complètement la solution. Ne pas agiter.
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.
- Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, conserver à température ambiante pendant 4 heures au maximum en incluant les durées de préparation et de perfusion ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Administration

- Si la solution pour perfusion préparée a été conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), il est recommandé de la laisser s'équilibrer à température ambiante à l'abri de la lumière avant l'administration.
- Administrer Enhertu en perfusion intraveineuse stricte, avec un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) ou en polysulfone (PS) de 0,20 ou 0,22 micron.
- La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus (voir rubrique 4.2).
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.

- Ne pas mélanger Enhertu avec d'autres médicaments ni administrer d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse.

Élimination

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

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

EU/1/20/1508/001

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

Date de première autorisation : 18 janvier 2021
Date du dernier renouvellement : 28 octobre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Daiichi Sankyo Chemical Pharma Co., Ltd.
Onahama Plant
389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki
Fukushima 971-8183
Japon

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) N° 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Des mesures additionnelles de réduction du risque sont nécessaires pour l'utilisation sûre et efficace du médicament.

Avant la mise sur le marché du trastuzumab déruxtécán dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et du format des documents d'information (guide destiné aux professionnels de santé, carte patient relative à la PID/pneumopathie inflammatoire et guide destiné aux professionnels de santé concernant la prévention des erreurs médicamenteuses dues à une confusion entre les produits), incluant les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

L'objectif des documents d'information est de :

- I) Garantir une reconnaissance précoce de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire afin de permettre d'instaurer rapidement un traitement approprié et de limiter l'aggravation de la maladie.
- II) Sensibiliser les professionnels de santé au risque éventuel d'erreurs médicamenteuses dues à une confusion entre les produits en raison de la disponibilité de nombreux produits contenant du trastuzumab ou du trastuzumab emtansine.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel le trastuzumab déruxtécán est commercialisé, tous les professionnels de santé et patients susceptibles de prescrire, de dispenser ou de recevoir le trastuzumab déruxtécán reçoivent les documents d'information.

I) Guide destiné aux professionnels de santé concernant le risque de PID/pneumopathie inflammatoire

Le guide destiné aux professionnels de santé contiendra les éléments clés suivants :

- Résumé des données importantes concernant les cas de PID/pneumopathie inflammatoire induite par le trastuzumab déruxtécán (par exemple fréquence, grade, délai d'apparition) observés lors des études cliniques.
- Description de la surveillance appropriée et des investigations adéquates en cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire chez des patients recevant le trastuzumab déruxtécán.
- Description détaillée de la prise en charge d'une PID/pneumopathie inflammatoire chez les patients traités par le trastuzumab déruxtécán, incluant des recommandations pour l'interruption du traitement, les réductions de dose et l'arrêt du traitement en cas de PID/pneumopathie inflammatoire.
- Rappel aux professionnels de santé qu'ils doivent redonner aux patients lors de chaque consultation les informations à propos des signes et symptômes de PID/pneumopathie inflammatoire, y compris les circonstances dans lesquelles les patients doivent consulter un médecin (par exemple les symptômes à surveiller, l'importance de respecter les rendez-vous planifiés).
- Rappel aux professionnels de santé qu'ils doivent remettre la carte patient et informer les patients qu'ils doivent porter cette carte sur eux en permanence.

Carte patient

La carte patient contiendra les éléments clés suivants :

- Description des risques importants de PID/pneumopathie inflammatoire associés au traitement par le trastuzumab déruxtécán.

- Description des principaux signes et symptômes de PID/pneumopathie inflammatoire et recommandation concernant les circonstances dans lesquelles les patients doivent consulter un médecin.
- Coordonnées du prescripteur du trastuzumab déruxtécán.
- Renvoi à la notice.

II) **Guide destiné aux professionnels de santé concernant la prévention des erreurs médicamenteuses**

Le guide destiné aux professionnels de santé contiendra les éléments clés suivants :

- Avertissement aux professionnels de santé à propos d'un risque éventuel de confusion entre Enhertu (trastuzumab déruxtécán), d'autres médicaments contenant du trastuzumab et l'anticorps conjugué anti-HER2 Kadcyla® (trastuzumab emtansine).
- Mesures de réduction des erreurs de prescription dues aux similarités dans les noms des substances actives et mesures pour éviter des erreurs pendant la phase de prescription par les médecins.
- Comparaison des présentations commerciales d'Enhertu (trastuzumab déruxtécán), d'autres médicaments contenant du trastuzumab et de l'anticorps conjugué anti-HER2 Kadcyla® (trastuzumab emtansine).
- Stratégies de réduction du risque possibles pour éviter des erreurs pendant la phase de préparation par les pharmaciens.
- Informations détaillées sur la posologie, le mode d'administration et la préparation et instructions pour éviter des erreurs médicamenteuses pendant la phase d'administration par les infirmiers/ères.

E. **OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'Enhertu dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude DS-8201-A-U306, une étude de phase III multicentrique randomisée en ouvert, à deux bras d'Enhertu dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2-positif métastatique et/ou non résécable chez des patients dont la maladie a progressé pendant ou après une ligne de traitement comportant le trastuzumab.	T4 2025
Pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'Enhertu dans le traitement des patients adultes présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation activatrice d'HER2 (ERBB2) et ayant besoin d'un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l'étude DESTINY-Lung04, une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du trastuzumab déruxtécán en traitement de première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique non résécable avec mutations d'HER2 dans l'exon 19 ou 20.	T4 2025

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab déruxtécán

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient : 100 mg de trastuzumab déruxtécán.
Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab déruxtécán.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

Enhertu ne doit pas être remplacé par le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Daichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

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

EU/1/20/1508/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab déruxtécan
Voie IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRE

Cytotoxique

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion trastuzumab déruxtécan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Enhertu et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Enhertu
3. Comment Enhertu est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enhertu
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Enhertu et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Enhertu

Enhertu est un médicament anticancéreux qui contient la substance active trastuzumab déruxtécan. Une partie du médicament est un anticorps monoclonal qui se lie sélectivement aux cellules qui possèdent la protéine HER2 à leur surface (appelées HER2 positives), comme c'est le cas de certaines cellules cancéreuses. L'autre partie active d'Enhertu est le DXd, une substance qui tue les cellules cancéreuses. Lorsque le médicament s'est lié aux cellules cancéreuses HER2 positives, le DXd pénètre dans les cellules et les tue.

Dans quel cas Enhertu est-il utilisé

Enhertu est utilisé pour traiter les patients adultes :

- qui présentent un **cancer du sein HER2-positif** qui s'est étendu à d'autres parties du corps (maladie métastatique) ou dont la tumeur ne peut pas être retirée par voie chirurgicale et chez lesquels au moins un autre traitement spécifique du cancer du sein HER2-positif a été essayé ;
- qui présentent un **cancer du sein HER2-faible** qui s'est étendu à d'autres parties du corps (maladie métastatique) ou dont la tumeur ne peut pas être retirée par voie chirurgicale, et qui ont reçu un traitement antérieur pour la maladie métastatique ou chez lesquels la maladie a récidivé pendant une chimiothérapie adjuvante (après une intervention chirurgicale) ou dans les 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante. Un test sera réalisé afin de vérifier que le traitement par Enhertu vous convient ;
- qui présentent un **cancer bronchique non à petites cellules avec mutation du gène HER2** qui s'est étendu à d'autres parties du corps ou dont la tumeur ne peut pas être retirée par voie chirurgicale et chez lesquels un traitement a été essayé préalablement. Un test sera réalisé afin de vérifier que le traitement par Enhertu vous convient ;
- qui présentent un **cancer gastrique HER2-positif** qui s'est étendu à d'autres parties du corps ou à des régions proches de l'estomac, dont la tumeur ne peut pas être retirée par voie chirurgicale et chez lesquels un autre traitement spécifique du cancer gastrique HER2-positif a été essayé.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Enhertu

Vous ne devez jamais recevoir Enhertu

- si vous êtes allergique au trastuzumab déruxécane ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous ne savez pas avec certitude si vous êtes allergique, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Enhertu.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Enhertu ou pendant le traitement si vous présentez :

- une toux, un essoufflement, de la fièvre ou d'autres problèmes respiratoires nouveaux ou en aggravation. Ce pourrait être des symptômes d'une maladie pulmonaire grave et susceptible d'engager le pronostic vital appelée pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie inflammatoire. Des antécédents de maladie pulmonaire ou de troubles rénaux peuvent augmenter le risque de développement d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Il pourra être nécessaire que votre médecin surveille vos poumons pendant votre traitement par ce médicament ;
- des frissons, de la fièvre, des aphtes buccaux, des douleurs abdominales ou une douleur en urinant. Ce pourrait être des symptômes d'une infection causée par un nombre faible de globules blancs dans votre sang appelés neutrophiles ;
- un essoufflement nouveau ou en aggravation, une toux, une fatigue, un gonflement des chevilles ou des jambes, des battements de cœur irréguliers, une prise de poids subite, des sensations vertigineuses ou un évanouissement. Ce pourrait être des symptômes d'une affection dans laquelle le cœur ne peut pas pomper correctement le sang (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) ;
- des troubles au niveau du foie. Il pourra être nécessaire que votre médecin surveille votre fonction hépatique pendant votre traitement par ce médicament.

Votre médecin demandera des examens avant et pendant le traitement par Enhertu.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Enhertu n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans, car il n'existe pas de données sur son efficacité dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Enhertu

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement, contraception et fertilité

- **Grossesse**
Enhertu **n'est pas recommandé** pendant la grossesse car ce médicament peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître.
Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous planifiez une grossesse avant ou pendant le traitement.

- **Allaitement**

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Enhertu et pendant au moins sept mois après votre dernière perfusion, car on ne sait pas si Enhertu passe dans le lait maternel. Parlez-en à votre médecin.

- **Contraception**

Vous devez utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par Enhertu.

Les femmes traitées par Enhertu doivent continuer à utiliser une contraception pendant au moins sept mois après la dernière perfusion d'Enhertu.

Les hommes traités par Enhertu ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace :

- pendant le traitement, et
- pendant au moins quatre mois après la dernière perfusion d'Enhertu.

Adressez-vous à votre médecin pour savoir quelle est la méthode contraceptive préférable pour vous. Adressez-vous également à votre médecin avant d'arrêter votre contraception.

- **Fertilité**

Il est recommandé aux hommes traités par Enhertu de ne pas concevoir d'enfant pendant quatre mois après la fin du traitement et de se faire conseiller sur la conservation du sperme avant le traitement, car le médicament peut diminuer la fertilité masculine. Par conséquent, vous devez en parler avec votre médecin avant le début du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Enhertu diminue votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Vous devez être prudent(e) si vous vous sentez fatigué(e) ou si vous présentez des sensations vertigineuses ou des maux de tête.

3. Comment Enhertu est-il administré

Enhertu vous sera administré en milieu hospitalier :

- La dose recommandée d'Enhertu est de :
 - pour le traitement du cancer du sein HER2-positif ou HER2-faible : 5,4 mg par kilogramme de poids, administrée toutes les trois semaines ;
 - pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avec mutation du gène HER2 : 5,4 mg par kilogramme de poids, administrée toutes les trois semaines ;
 - pour le traitement du cancer gastrique HER2-positif : 6,4 mg par kilogramme de poids, administrée toutes les trois semaines.
- Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera Enhertu en perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine.
- Votre première perfusion sera administrée en 90 minutes. Si celle-ci se passe bien, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 minutes.
- Votre médecin déterminera le nombre de perfusions que vous devez recevoir.
- Avant chaque perfusion d'Enhertu, votre médecin ou infirmier/ère pourra vous administrer des médicaments pour aider à prévenir les nausées ou vomissements.
- Si vous présentez des symptômes liés à la perfusion, votre médecin ou infirmier/ère pourra ralentir la perfusion ou interrompre ou arrêter votre traitement.
- Avant et pendant le traitement par Enhertu, votre médecin demandera des examens qui pourront comprendre :
 - des analyses de sang pour contrôler vos taux de cellules sanguines et le fonctionnement de votre foie et de vos reins ;
 - des examens pour contrôler le fonctionnement de votre cœur et de vos poumons.

- Il pourra décider de diminuer votre dose ou d'arrêter temporairement ou définitivement votre traitement en fonction des effets indésirables que vous présentez.

Si vous manquez un rendez-vous pour l'administration d'Enhertu

Contactez immédiatement votre médecin pour planifier à nouveau votre rendez-vous.

Il est très important de ne pas omettre une dose de ce médicament.

Si vous arrêtez de recevoir Enhertu

N'arrêtez pas le traitement par Enhertu sans en parler avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Informez votre médecin si vous présentez tout effet indésirable, y compris des effets indésirables qui ne sont pas mentionnés dans cette notice.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessous. Ils pourraient être des signes d'une affection grave ou susceptible d'engager le pronostic vital. L'administration immédiate d'un traitement médical peut contribuer à éviter que ces problèmes s'aggravent.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- maladie pulmonaire appelée pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie inflammatoire se manifestant par des symptômes qui peuvent comprendre : toux, essoufflement, fièvre ou autres problèmes respiratoires nouveaux ou en aggravation ;
- infection causée par un nombre faible de neutrophiles (un type de globules blancs) dans votre sang, se manifestant par des symptômes qui peuvent comprendre : frissons, fièvre, aphtes buccaux, douleurs abdominales ou douleur en urinant ;
- problème cardiaque appelé diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche se manifestant par des symptômes qui peuvent comprendre : essoufflement nouveau ou en aggravation, toux, fatigue, gonflement des chevilles ou des jambes, battements de cœur irréguliers, prise de poids subite, sensations vertigineuses ou évanouissement.

Autres effets indésirables

La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent varier en fonction de la dose que vous avez reçue. Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- nausées (envie de vomir), vomissements ;
- fatigue ;
- diminution de l'appétit ;
- diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes montrée par les analyses de sang ;
- chute de cheveux ;
- diarrhée ;
- constipation ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques telles que les transaminases montrée par les analyses de sang ;

- douleurs musculaires et osseuses ;
- perte de poids ;
- fièvre ;
- douleurs abdominales ;
- infections du nez et de la gorge, y compris symptômes pseudo-grippaux (similaires à ceux de la grippe) ;
- maux de tête ;
- formation de vésicules (bulles) dans ou autour de la bouche ;
- toux ;
- taux faible de potassium dans le sang montré par les analyses de sang ;
- indigestion ;
- infection pulmonaire ;
- difficultés respiratoires ;
- saignements de nez ;
- gonflement des chevilles et des pieds ;
- sensations vertigineuses ;
- modification du goût/goût désagréable dans la bouche.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- éruption cutanée ;
- augmentation du taux de bilirubine, de phosphatase alcaline ou de créatinine montrée par les analyses de sang ;
- démangeaisons ;
- sécheresse oculaire ;
- modification de la couleur de la peau ;
- vision floue ;
- sensation de soif, bouche sèche ;
- ballonnements ;
- fièvre accompagnée d'une diminution du nombre de globules blancs appelés neutrophiles ;
- inflammation de l'estomac ;
- excès de gaz dans l'estomac ou les intestins ;
- réactions liées à la perfusion du médicament qui peuvent comprendre : fièvre, frissons, bouffées congestives (rougeur), démangeaisons ou éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Enhertu

Enhertu sera conservé par les professionnels de santé dans l'établissement où vous recevez le traitement. Les informations concernant la conservation sont les suivantes :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte extérieure et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- La solution pour perfusion préparée est stable pendant une durée allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière et doit ensuite être éliminée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enhertu

- La substance active est le trastuzumab déruxtécán.
Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de trastuzumab déruxtécán. Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab déruxtécán.
- Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80.

Comment se présente Enhertu et contenu de l'emballage extérieur

Enhertu est une poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc-jaunâtre présentée dans un flacon en verre jaune transparent muni d'un bouchon en caoutchouc, d'une bague en aluminium et d'un opercule en plastique.

Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

Fabricant

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524

United Kingdom (Northern Ireland)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est nécessaire de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab déruxtécan) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Des procédures appropriées pour la préparation des médicaments cytotoxiques doivent être utilisées. Une technique aseptique appropriée doit être utilisée pour les procédures de reconstitution et de dilution ci-dessous.

Reconstitution

- La reconstitution doit être effectuée immédiatement avant la dilution.
- Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir la pleine dose. Calculer la dose (en mg), le volume total de solution d'Enhertu reconstituée nécessaire et le nombre de flacons d'Enhertu nécessaires.
- Reconstituer chaque flacon de 100 mg en utilisant une seringue stérile pour injecter lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables dans chaque flacon afin d'obtenir une concentration finale de 20 mg/mL.
- Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter.
- Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, conserver les flacons contenant la solution d'Enhertu reconstituée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière pendant 24 heures au maximum à compter du moment de la reconstitution. Ne pas congeler.
- Le médicament reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique.

Dilution

- Prélever la quantité calculée du ou des flacons à l'aide d'une seringue stérile. Examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution doit être limpide et incolore à jaune clair. Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles ou si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Diluer le volume calculé de solution d'Enhertu reconstituée dans une poche à perfusion contenant 100 mL de solution de glucose à 5 %. Ne pas utiliser de solution de chlorure de sodium. L'utilisation de poches à perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine (copolymère d'éthylène et de polypropylène) est recommandée.
- Retourner doucement la poche à perfusion pour mélanger complètement la solution. Ne pas agiter.
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.
- Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, conserver à température ambiante pendant 4 heures au maximum en incluant les durées de préparation et de perfusion ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Administration

- Si la solution pour perfusion préparée a été conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), il est recommandé de la laisser s'équilibrer à température ambiante à l'abri de la lumière avant l'administration.
- Administrer Enhertu en perfusion intraveineuse stricte, avec un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) ou en polysulfone (PS) de 0,20 ou 0,22 micron.
- La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.
- Ne pas mélanger Enhertu avec d'autres médicaments ni administrer d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse.

Élimination

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