

MENTIONS LEGALES COMPLETES

▼ 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

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

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.

Les patients traités par le trastuzumab déruxtécane doivent avoir un statut tumoral HER2 positif documenté, défini comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou comme un ratio $\geq 2,0$ 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

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.

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. En fonction de la tolérance du patient, des antiémétiques peuvent être administrés conformément à la pratique locale pour la prévention ou la prise en charge des nausées et vomissements.

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

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 (la dose initiale est de 5,4 mg/kg)	Dose à administrer
Première réduction de dose	4,4 mg/kg
Deuxième réduction de dose	3,2 mg/kg
Autre réduction de dose nécessaire	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 : <ul style="list-style-type: none">• 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)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 $1,0 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Enhertu[®] jusqu'à la régression à un grade ≤ 2, puis maintenir la dose. 	
	Grade 4 (moins de $0,5 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 $> 38,3 \text{ °C}$ ou température $\geq 38 \text{ °C}$ persistant pendant plus d'une heure	<ul style="list-style-type: none"> • 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		<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement par Enhertu[®].
	FEVG de 40% à 45%	et diminution absolue $< 10 \%$ par rapport à la valeur initiale	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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		<ul style="list-style-type: none"> • 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		<ul style="list-style-type: none"> • 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 ne peut pas être déterminée en raison de l'insuffisance de données. Une incidence accrue de PID/pneumopathie inflammatoire de grades 1 et 2 entraînant une augmentation des arrêts de traitement a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. 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 déruxtécane) 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, 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 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 déruxtécane 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 déruxtécane. 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 déruxtécane 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

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 = 573) pour différents types de tumeurs dans les études cliniques. La durée de traitement médiane dans cette population globale était de 11,3 mois (plage : 0,7 à 37,9 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées (77,0 %), fatigue (57,2 %), vomissements (46,8 %), alopecie (38,0 %), neutropénie (34,6 %), constipation (33,9 %), diminution de l'appétit (33,7 %), anémie (32,3 %), diarrhée (30,7 %), douleur musculo-squelettique (27,4 %), augmentation des

transaminases (24,4 %), leucopénie (24,1 %), thrombopénie (23,0 %) et infection des voies respiratoires supérieures (22,7 %).

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 (17,5 %), anémie (8,4 %), fatigue (6,3 %), nausées (6,3 %), leucopénie (5,9 %), thrombopénie (5,8 %), lymphopénie (4,4 %), hypokaliémie (4,0 %), augmentation des transaminases (2,8 %), vomissements (2,6 %), diarrhée (2,1 %), pneumonie (1,4 %), neutropénie fébrile (1,4 %) et diminution de l'appétit (1,2 %). Des effets indésirables de grade 5 sont survenus chez 1,6 % des patients, dont une PID chez 1,4 % des patients.

Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 33,9 % des patients traités par Enhertu®. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement étaient : neutropénie (14,0 %), fatigue (3,8 %), leucopénie (3,7 %), thrombopénie (3,3 %), anémie (3,3 %), infection des voies respiratoires supérieures (3,0 %), nausées (2,6 %), pneumopathie interstitielle diffuse (2,4 %) et pneumonie (2,3 %). Des réductions de dose ont été rapportées chez 18,8 % des patients traités par Enhertu®. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : nausées (4,9 %), fatigue (3,7 %) et neutropénie (3,0 %). Le traitement par Enhertu® a été arrêté en raison d'un effet indésirable chez 11,9 % des patients. La pneumopathie interstitielle diffuse était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement (8,6 %).

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 ($\geq 1/1000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) 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 déruxtécán 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou terme groupé	Fréquence
Infections et infestations	
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent
Pneumonie	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Neutropénie ^b	Très fréquent
Anémie ^c	Très fréquent
Leucopénie ^d	Très fréquent
Thrombopénie ^e	Très fréquent
Lymphopénie ^f	Très fréquent
Neutropénie fébrile	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou terme groupé	Fréquence
Hypokaliémie ^g	Très fréquent
Diminution de l'appétit	Très fréquent
Déshydratation	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées ^h	Très fréquent
Sensations vertigineuses	Très fréquent
Dysgueusie	Fréquent
Affections oculaires	
Vision floue	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Pneumopathie interstitielle diffuse ⁱ	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent
Toux	Très fréquent
Épistaxis	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Très fréquent
Vomissements	Très fréquent
Diarrhée	Très fréquent
Douleurs abdominales ^j	Très fréquent
Constipation	Très fréquent
Stomatite ^k	Très fréquent
Dyspepsie	Très fréquent
Affections hépatobiliaires	
Augmentation des transaminases ^l	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Alopécie	Très fréquent
Rash ^m	Fréquent
Hyperpigmentation cutanée ⁿ	Fréquent
Prurit	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Douleur musculo-squelettique ^o	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue ^p	Très fréquent

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou terme groupé	Fréquence
Pyrexie	Très fréquent
Œdème périphérique	Fréquent
Investigations	
Diminution de la fraction d'éjection ^q	Très fréquent
Perte de poids	Très fréquent
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	Fréquent
Augmentation de la bilirubinémie ^r	Fréquent
Augmentation de la créatininémie	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Réactions à la perfusion ^s	Fréquent

^a Inclut grippe, syndrome grippal, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite, rhinite et infection des voies respiratoires supérieures.

^b Inclut neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

^c Inclut anémie, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre d'érythrocytes et diminution de l'hématocrite.

^d Inclut leucopénie et diminution du nombre de leucocytes.

^e Inclut thrombopénie et diminution du nombre de plaquettes.

^f Inclut lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.

^g Inclut hypokaliémie et diminution de la kaliémie.

^h Inclut céphalées, céphalée d'origine sinusienne et migraine.

ⁱ Le terme « pneumopathie interstitielle diffuse » inclut les événements ayant été évalués comme constituant une pneumopathie interstitielle diffuse : pneumopathie inflammatoire (n = 34), pneumopathie interstitielle diffuse (n = 24), pneumonie organisée cryptogénique (n = 4), pneumonie (n = 1), masse pulmonaire (n = 1), insuffisance respiratoire aiguë (n = 1), infiltration pulmonaire (n = 1), lymphangite (n = 1), fibrose pulmonaire (n = 1), insuffisance respiratoire (n = 4) et alvéolite (n = 2).

^j Inclut gêne abdominale, douleurs gastro-intestinales, douleurs abdominales, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

^k Inclut stomatite, aphtes, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, vésication de la muqueuse buccale et éruption buccale.

^l Inclut augmentation des transaminases, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, test hépatique anormal et fonction hépatique anormale.

^m Inclut rash, rash pustuleux et rash maculopapuleux.

ⁿ Inclut hyperpigmentation cutanée, modification de la couleur de la peau et trouble de la pigmentation.

^o Inclut dorsalgie, myalgies, douleur dans les extrémités, douleur musculo-squelettique, contractures musculaires, douleurs osseuses, cervicalgie, douleur thoracique musculo-squelettique et gêne dans un membre.

^p Inclut asthénie, fatigue, malaise et léthargie.

^q Inclut les paramètres paracliniques de diminution de la FEVG (n = 86) et/ou les termes préférentiels diminution de la fraction d'éjection (n = 12), insuffisance cardiaque (n = 1), insuffisance cardiaque congestive (n = 1) et dysfonctionnement ventriculaire gauche (n = 1).

^r Inclut augmentation de la bilirubinémie, hyperbilirubinémie, augmentation de la bilirubine conjuguée et augmentation de la bilirubine libre.

^s Les cas de réactions à la perfusion incluent : réaction à la perfusion (n = 11), hypersensibilité (n = 2) et bouffées congestives (n = 1).

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 = 573), une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est survenue chez 12,0 % des patients. Dans la majorité des cas, la PID était de grade 1 (2,6 %) ou de grade 2 (7,3 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 0,7 % des patients et aucun cas de grade 4 n'a été rapporté. Des événements de grade 5 sont survenus chez 1,4 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 5,5 mois (plage : 1,1 à 20,8 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 = 573), une neutropénie a été rapportée chez 34,6 % des patients et les événements étaient de grade 3 ou 4 chez 17,5 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 54 jours (plage : 1 jour à 18 mois) et la durée médiane du premier événement était de 22 jours (plage : 2 jours à 9 mois). Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 1,4 % des patients (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 = 573), une diminution de la FEVG a été rapportée chez 15 patients (2,6 %), dont 2 cas de grade 1 (0,3 %), 11 cas de grade 2 (1,9 %) et 2 cas de grade 3 (0,3 %). La fréquence observée de diminution de la FEVG sur la base des paramètres paracliniques (échocardiographie ou ventriculographie isotopique) était de 85/539 (15,8 %) pour les événements de grade 2 et de 1 (0,2 %) pour l'événement 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).

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 (27/1 131) avaient développé des anticorps contre le trastuzumab déruxécane après le traitement par Enhertu®. L'incidence d'anticorps neutralisants dirigés contre le trastuzumab déruxécane était de 0,1 % (1/1 311). 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 = 573), 25 % étaient âgés de 65 ans et plus et 4,2 % 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 (51,7 %) par rapport aux patients de moins de 65 ans (41,4 %), ce qui a entraîné un taux plus élevé d'arrêts du traitement en raison d'effets indésirables.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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

DESTINY-Breast03

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 ou 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 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 %), métastases cérébrales préalablement traitées et stables (21,8 %) 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 survie globale (SG) n'étaient pas mures au moment de l'analyse.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast03 (population en intention de traiter)

Critère d'efficacité	Enhertu® N = 261	Trastuzumab emtansine N = 263
Survie sans progression (SSP) par RCIA		
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)		
Nombre d'événements (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (NE ; NE)	NA (NE ; NE)
Survie à 9 mois (IC à 95 %)	96,1 % (92,8 ; 97,9)	91,3 % (87,1 ; 94,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,55 (0,36 ; 0,86)	
Taux de réponse objective (TRO) confirmée déterminé par RCIA		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
IC à 95 %	(74,3 ; 84,4)	(28,5 ; 40,3)
Réponse complète, n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Réponse partielle, n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
Durée de la réponse déterminée par RCIA		
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (20,3 ; NE)	NA (12,6 ; NE)

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

[†] Présentée avec 6 décimales.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression déterminée par RCIA (population en intention de traiter)

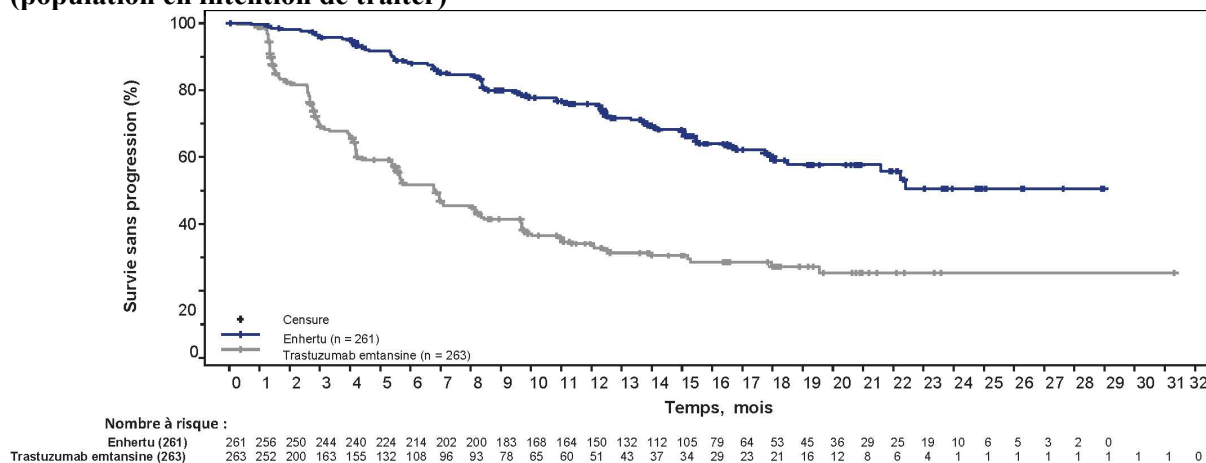
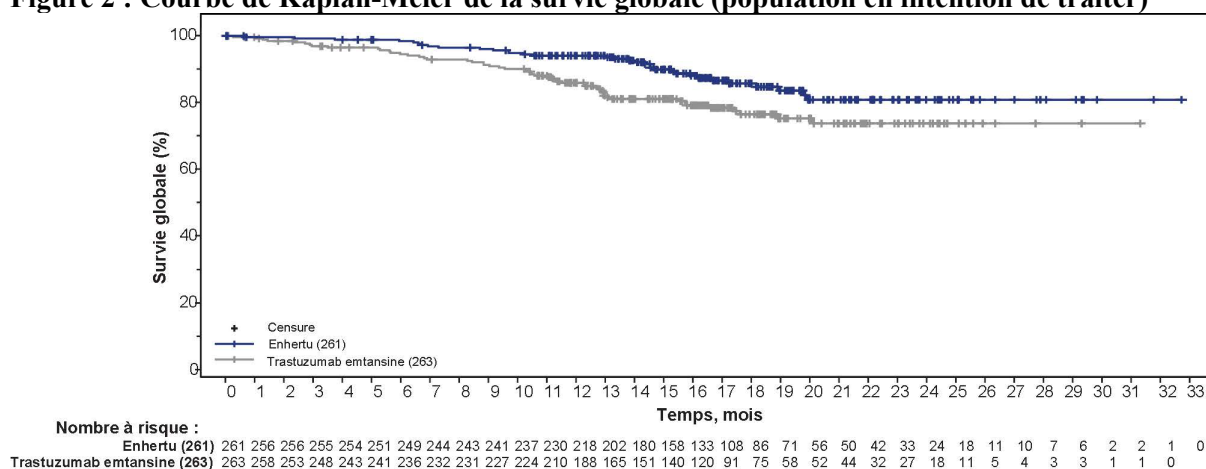


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter)



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-Breast01

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 d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (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. 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 évaluables. 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 5.

Tableau 5 : 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 évaluables.

‡ 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.

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 (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 (V_c) estimés du trastuzumab déruxtécan et de l'inhibiteur de la topoisomérase I, le DXd, sont respectivement de 2,71 litres et 27,0 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 déruxtécan 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

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, après administration par voie intraveineuse de trastuzumab déruxtécan chez des patients présentant un cancer du sein HER2+, la clairance estimée du trastuzumab déruxtécan est de 0,42 L/jour et celle du DXd est de 19,4 L/heure. Lors du cycle 3, la demi-vie d'élimination apparente ($t_{1/2}$) du trastuzumab déruxtécan et du DXd libéré est d'environ 7 jours. Une accumulation modérée du trastuzumab déruxtécan (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 déruxtécan 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, OATP1B1 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 d'environ 25 % pour la clairance du trastuzumab déruxtécán et du DXd et d'environ 16 % et 42 % 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 déruxtécan.

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques de la fertilité avec le trastuzumab déruxtécan. Selon les résultats des études de toxicologie générale effectuées chez l'animal, le trastuzumab déruxtécan 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 déruxtécan. Selon les résultats des études de toxicologie générale effectuées chez l'animal, le trastuzumab déruxtécan 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 ($\leq 30\text{ °C}$) 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 déruxtécán) 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.
- 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.
- 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

- 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

PRESENTATION	Code CIP	NUMERO COMMUNAUTAIRE
Enhertu® 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Boîte de 1 : 34009 550 792 9 3	EU/1/20/1508/001

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

Date de première autorisation : 18 Janvier 2021
Date du dernier renouvellement : 12 Novembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Juillet 2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU/1/20/1508/001 ; CIP 34009 550 792 9 3

Depuis 1er avril 2021 et jusqu'à ce jour, Enhertu® est pris en charge dans le cadre du dispositif d'accès précoce, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 30 septembre 2020 au 31 mars 2021.

REPRESENTANT LOCAL DU TITULAIRE DE L'AMM : DAIICHI SANKYO FRANCE SAS

Immeuble Le Corosa – 1, rue Eugène et Armand Peugeot – 92508 Rueil-Malmaison Cedex

Standard : 01 55 62 14 60 – Information médicale et Pharmacovigilance (N° Vert) : 0 800 008 785

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

Version n°ENH/MLC/072022