

Éléments de discussion lors d'une consultation (première consultation ou consultations suivantes)

Lors de la première consultation (avant de prescrire ENHERTU®) :

- ▶ Informer les patients qu'ils peuvent présenter des effets indésirables pulmonaires graves pouvant être d'évolution fatale.
- ▶ Vérifier si le/la patient(e) a des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ou de comorbidités pulmonaires ou des antécédents de corticothérapie.
- ▶ Rechercher des signes et symptômes d'affection pulmonaire.
- ▶ Informer les patients qu'un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée des événements de PID/pneumopathie inflammatoire sont essentiels pour réduire le risque d'évolution grave.
- ▶ Recommander aux patients de vous contacter immédiatement s'ils présentent des signes ou symptômes mêmes légers (par exemple toux, dyspnée, fièvre et/ou tout symptôme respiratoire nouveau ou en aggravation), car certains événements peuvent s'aggraver rapidement en l'absence de traitement.
- ▶ Informer les patients qu'ils ne doivent pas traiter eux-mêmes leurs symptômes.
- ▶ Avant le début du traitement par ENHERTU®, remettre la carte patient et parler avec le/la patient(e) du traitement.
- ▶ Remplir la carte patient et rappeler aux patients qu'ils doivent l'avoir sur eux en permanence.

Lors de toutes les consultations :

- ▶ Rechercher des signes et symptômes d'affection pulmonaire.
- ▶ Rappeler aux patients qu'un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée des affections pulmonaires sont essentiels pour réduire le risque de complications engageant le pronostic vital.
- ▶ Rappeler aux patients l'importance de respecter les rendez-vous planifiés.

Questions éventuelles à poser à vos patients pour faciliter l'identification précoce d'une PID/pneumopathie inflammatoire :

- ▶ Avez-vous toussé récemment ? S'agit-il d'une toux sèche ?
- ▶ Avez-vous ressenti un essoufflement, en particulier pendant ou après une activité physique ?
- ▶ Avez-vous présenté de nouveaux problèmes respiratoires ?
- ▶ Si vous avez déjà eu des problèmes respiratoires, se sont-ils aggravés ?
- ▶ Avez-vous eu de la fièvre ?
- ▶ Vous êtes-vous senti(e) fatigué(e) ?
- ▶ Avez-vous perdu du poids ?

Déclaration des effets indésirables suspectés

- ▶ **Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, ou tout risque d'erreur, erreur interceptée, ou erreur avérée sans effet auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.**

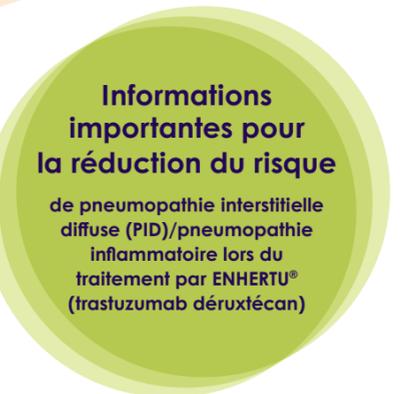
Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Pour plus d'information consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Pour toute demande d'information médicale et scientifique vous pouvez nous contacter au 0 800 00 87 85 ou à l'adresse mail suivante : infosmed@daiichi-sankyo.fr

Références

1. US Department of Health and Human Services. Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE), version 4.03. Date de publication : 14 juin 2010. 2. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al; Japanese Respiratory Society Committee. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest.* 2013;51(4):260-277. 3. Modi S et al. *N Engl J Med.* 2020; 382:610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510. 4. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-5108. 5. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10). 6. Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1830-1836. 7. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74. 8. Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S, et al. Characteristics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):398-404. 9. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74. 10. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;2016;7(10):pii:E365. 11. Osawa M, Kudoh S, Sakai F, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(6):1063-1071. 12. Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1830-1836. 13. Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open.* 2017;2(suppl 1):e000119.



Guide destiné aux professionnels de santé

▼ **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.**

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM



Version 1 | Mars 2021

Ce guide destiné aux professionnels de santé (PDS)

- ▶ est fourni aux PDS afin qu'ils le lisent avant de prescrire et d'administrer ENHERTU® ;
- ▶ est un outil important pour garantir l'identification et le diagnostic précoces d'une PID/pneumopathie inflammatoire, afin de permettre un traitement rapide et approprié et de réduire le risque d'évolution grave ;
- ▶ est un rappel qu'une carte patient doit être remise à tous les patients lorsqu'ils reçoivent le traitement par ENHERTU® pour la première fois ou s'ils en demandent un nouvel exemplaire.

Les effets indésirables mentionnés dans ce guide ne sont pas les seuls effets indésirables éventuels. Veuillez lire le Résumé des Caractéristiques du Produit de ENHERTU® pour des informations complètes incluant la posologie et les mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Qu'est-ce qu'ENHERTU® ?

ENHERTU® est un anticorps dirigé contre le récepteur HER2 conjugué à un inhibiteur de la topoisomérase indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant un agent anti-HER2.

Qu'est-ce que la pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/ pneumopathie inflammatoire ?

Le terme générique PID englobe un groupe d'affections pulmonaires parenchymateuses diffuses dont les signes d'appel sont une toux non spécifique, une fièvre et un essoufflement (dyspnée), et comprennent la pneumopathie inflammatoire et la fibrose pulmonaire idiopathique (étiologie inconnue).

Risque de PID/pneumopathie inflammatoire avec ENHERTU®

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et de pneumopathie inflammatoire, dont des cas fatals, ont été rapportés avec ENHERTU®.

Dans les études cliniques (n = 234), une pneumopathie interstitielle diffuse est survenue chez 15,0 % des patients. Dans la majorité des cas, la PID était de grade 1 (3,0 %), de grade 2 (8,5 %) ou de grade 3 (0,4 %). Des événements de grade 5 (cas d'évolution fatale) sont survenus chez 3,0 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 5,5 mois (plage : 1,2 à 20,8 mois).

Identification d'une PID/pneumopathie inflammatoire et réduction du risque

Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée des événements de PID/pneumopathie inflammatoire sont essentiels pour réduire les complications pouvant menacer le pronostic vital. Les patients doivent être étroitement surveillés et un traitement doit être instauré dès la première suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire (par exemple en cas de toux, de dyspnée, de fièvre ou d'autres symptômes respiratoires nouveaux ou en aggravation).

Investigations en cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire

Tous les signes de PID/pneumopathie inflammatoire doivent conduire à réaliser rapidement des investigations et doivent être traités avec pour objectif de traiter l'inflammation et de prévenir une fibrose irréversible pouvant être d'évolution fatale.

En cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire^{2,3} une évaluation appropriée doit être effectuée afin d'exclure une cause infectieuse ou toute autre étiologie alternative (infectieuse, maladie auto-immune...).

- ▶ Envisager des examens supplémentaires qui peuvent inclure :
 - Imagerie (de préférence tomodensitométrie [TDM] haute résolution).
 - Consultation d'un pneumologue (consultation en infectiologie si elle est indiquée par le tableau clinique).
 - Bronchoscopie et lavage broncho-alvéolaire s'ils sont indiqués par le tableau clinique et peuvent être réalisés.
 - Épreuves fonctionnelles respiratoires et oxymétrie de pouls (SpO₂).
 - Analyses de biologie clinique :
 - Gazométrie artérielle si elle est indiquée par le tableau clinique.
 - Hémoculture, hémogramme, CRP, marqueurs associés aux pneumopathies interstitielles (KL-6, SP-A, SP-D).
- ▶ Le diagnostic de PID est un diagnostic d'exclusion. S'il est confirmé que l'événement indésirable a une étiologie autre qu'une PID/pneumopathie interstitielle associée à ENHERTU®, suivre la pratique clinique habituelle.

Si aucune autre étiologie de l'événement indésirable ne peut être identifiée et que l'événement pourrait avoir une relation avec ENHERTU®, suivre les recommandations pour la prise en charge d'une PID/pneumopathie inflammatoire qui sont présentées à la section « Instructions pour la prise en charge d'une PID/pneumopathie interstitielle suspectée associée à ENHERTU® ».

Facteurs de risque généraux de PID/pneumopathie inflammatoire associée à d'autres médicaments

Les mécanismes exacts par lesquels ENHERTU® peut provoquer une PID ne sont pas encore élucidés.⁴ Les facteurs de risque généraux de développement d'une PID d'origine médicamenteuse varient en fonction de la maladie, du médicament et de la population considérée et comprennent :^{5,6,7}

- ▶ **Antécédents de PID ou de maladie pulmonaire :** une maladie pulmonaire préexistante et une insuffisance respiratoire sont des facteurs de risque importants de PID d'origine médicamenteuse.^{8,9,10,11}
- ▶ **État de santé général dégradé :** en oncologie, un indice de performance médiocre ou une maladie cancéreuse métastatique peuvent majorer le risque de PID d'origine médicamenteuse.¹²
- ▶ **Tabagisme :** les fumeurs ont un risque accru de PID d'origine médicamenteuse.¹⁰
- ▶ **Âge avancé :** les patients âgés, en particulier ceux de plus de 60 ans, peuvent présenter un risque significativement plus élevé de PID d'origine médicamenteuse.^{9,10,11}
- ▶ **Groupe ethnique :** les patients japonais ou afro-américains peuvent présenter un risque accru de PID d'origine médicamenteuse.^{9,13}
- ▶ **Sexe masculin :** les hommes peuvent présenter un risque accru de PID d'origine médicamenteuse.^{10,11}
- ▶ **Traitement antérieur :** une chimiothérapie antérieure, un traitement par plusieurs protocoles de chimiothérapie, une radiothérapie thoracique antérieure ou concomitante et une association de plusieurs thérapies moléculaires ciblées avec ou sans médicaments cytotoxiques peuvent augmenter le risque de PID d'origine médicamenteuse pour un patient.^{9,10,12}

Instructions pour la prise en charge d'une PID/pneumopathie interstitielle suspectée associée à ENHERTU® :

Grade CTCAE	Description	Modification du traitement
Grade 1	Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; intervention non indiquée	Interrompre le traitement par ENHERTU® jusqu'à la résolution de l'événement 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 (par exemple, première réduction de dose : 4,4 mg/kg). • Envisager une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (par exemple ≥ 0,5 mg/kg/jour de prednisolone ou équivalent).
Grade 2	Symptomatique ; intervention médicale indiquée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Arrêter définitivement le traitement par ENHERTU®. <ul style="list-style-type: none"> • Dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée, instaurer rapidement une corticothérapie (par exemple ≥ 1 mg/kg/jour de prednisolone ou équivalent), qui doit être poursuivie pendant au moins 14 jours ou jusqu'à la résolution complète des signes cliniques et des anomalies à la TDM thoracique. • Diminuer ensuite la dose progressivement sur 4 semaines au moins.
Grade 3	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; oxygénothérapie indiquée	
Grade 4	Atteinte respiratoire engageant le pronostic vital ; intervention urgente indiquée (par exemple trachéotomie ou intubation)	
Grade 5	Décès	

Les grades sont définis selon les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI).¹