

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

##### Cancer du sein HER2-faible

Enhertu en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique qui ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante.

Les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une ligne d'hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie (voir rubrique 5.1).

#### 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 pour le cancer du sein métastatique

##### *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+/ISH-, déterminé 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.

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.

### **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-HT<sub>3</sub> 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**

<b>Schéma de réduction de dose (la dose initiale est de 5,4 mg/kg)</b>	<b>Dose à administrer</b>
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**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Intensité</b>	<b>Modification du traitement</b>
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"> <li>• En cas de résolution dans les 28 jours ou moins suivant la date d'apparition, maintenir la dose.</li> <li>• En cas de résolution plus de 28 jours après la date d'apparition, diminuer la dose d'un palier (voir tableau 1).</li> <li>• Envisager une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).</li> </ul>
	PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le traitement par Enhertu.</li> <li>• Instaurer rapidement une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).</li> </ul>
Neutropénie	Grade 3 (0,5 à moins de $1,0 \times 10^9/L$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2, puis maintenir la dose.</li> </ul>
	Grade 4 (moins de $0,5 \times 10^9/L$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2.</li> <li>• Diminuer la dose d'un palier (voir tableau 1).</li> </ul>

Effet indésirable	Intensité	Modification du traitement
Neutropénie fébrile	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1,0 \times 10^9/L$ et température $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ou température $\geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$ persistant pendant plus d'une heure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la résolution.</li> <li>• Diminuer la dose d'un palier (voir tableau 1).</li> </ul>
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"> <li>• Poursuivre le traitement par Enhertu.</li> </ul>
	FEVG de $40 \%$ à $45 \%$ et diminution absolue $< 10 \%$ par rapport à la valeur initiale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuivre le traitement par Enhertu.</li> <li>• Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines.</li> </ul>
	et diminution absolue de $10 \%$ à $20 \%$ par rapport à la valeur initiale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par Enhertu.</li> <li>• Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines.</li> <li>• En l'absence de récupération de la FEVG dans les <math>10 \%</math> de la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement par Enhertu.</li> <li>• En cas de récupération de la FEVG dans les <math>10 \%</math> de la valeur initiale, reprendre le traitement par Enhertu à la même dose.</li> </ul>
	FEVG $< 40 \%$ ou diminution absolue $> 20 \%$ par rapport à la valeur initiale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par Enhertu.</li> <li>• Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines.</li> <li>• En cas de confirmation de FEVG <math>&lt; 40 \%</math> ou de diminution absolue <math>&gt; 20 \%</math> par rapport à la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement par Enhertu.</li> </ul>
	Insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le traitement par Enhertu.</li> </ul>

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 [CICr]  $\geq 60$  et  $< 90$  mL/min) ou modérée (CICr  $\geq 30$  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.

#### *Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) $\geq 2$*

Les patients avec un indice de performance ECOG  $\geq 2$  étaient exclus de l'essai clinique (voir rubriques 5.1). Le profil de sécurité dans cette population n'est pas établi et l'inclusion de ces patients devra faire l'objet d'une validation en réunion de concertation multidisciplinaire en fonction de l'évaluation du bénéfice / risque individuel.

### **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 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 toutes les 6 semaines et/ou 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  $\geq 2$ ), une corticothérapie (par exemple  $\geq 1$  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  $\geq 2$ ) 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 déruxtécan 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 déruxtécan 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 = 944) pour différents types de tumeurs dans les études cliniques. La durée de traitement médiane dans cette population globale était de 9,6 mois (plage : 0,2 à 37,9 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées (76,8 %), fatigue (56,1 %), vomissements (44,6 %), alopecie (39,1 %), anémie (35,1 %), neutropénie (34,4 %), constipation (34,3 %), diminution de l'appétit (33,1 %), diarrhée (29,3 %), augmentation des transaminases (27,6 %), douleur musculosquelettique (26,5 %) leucopénie (24,3 %) et thrombopénie (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 (16,3 %), anémie (9,2 %), fatigue (7,5 %), leucopénie (6,3 %), thrombopénie (5,9 %), nausées (5,6 %), lymphopénie (4,8 %), augmentation des transaminases (3,9 %), hypokaliémie (3,5 %), vomissements (2,2 %), pneumonie (1,9 %), diarrhée (1,8 %), diminution de l'appétit (1,7 %), neutropénie fébrile (1,2 %), dyspnée (1,2 %), élévation de la bilirubine sanguine (1,1 %), diminution de la fraction d'éjection (1,1 %) et douleur musculosquelettique (1,1 %). Chez 14 (1,5 %) patients, des événements indésirables ont

entraîné le décès, 11 décès étant attribués à une PID (1,2 %), 1 décès étant attribué à une neutropénie fébrile, 1 à une dyspnée et 1 à une pneumonie (0,1 % chaque fois).

Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 32,2 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement étaient : neutropénie (12,2 %), fatigue (4,6 %), anémie (3,9 %), leucopénie (3,6 %), pneumopathie interstitielle diffuse (2,8 %), thrombopénie (2,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (2,3 %), nausées (2,1 %), et pneumonie (2,1 %). Des réductions de dose ont été rapportées chez 19,7 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : nausées (4,8 %), fatigue (4,0 %), neutropénie (3,0 %) et thrombopénie (2,3 %). Le traitement par Enhertu a été arrêté en raison d'un effet indésirable chez 12,1 % des patients. La pneumopathie interstitielle diffuse était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement (8,5 %).

### **Liste tabulée des effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu au moins une dose de 5,4 mg/kg 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 déruxtécán 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs**

<b>Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou terme groupé</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>	Très fréquent
Pneumonie	Fréquent
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Anémie <sup>b</sup>	Très fréquent
Neutropénie <sup>c</sup>	Très fréquent
Leucopénie <sup>d</sup>	Très fréquent
Thrombopénie <sup>e</sup>	Très fréquent
Lymphopénie <sup>f</sup>	Fréquent
Neutropénie fébrile	Fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Diminution de l'appétit	Très fréquent
Hypokaliémie	Très fréquent
Déshydratation	Fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées <sup>g</sup>	Très fréquent
Sensations vertigineuses	Très fréquent
Dysgueusie	Fréquent
<b>Affections oculaires</b>	
Vision floue <sup>h</sup>	Fréquent

<b>Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou terme groupé</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Toux	Très fréquent
Pneumopathie interstitielle diffuse <sup>i</sup>	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent
Épistaxis	Très fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Nausées	Très fréquent
Vomissements	Très fréquent
Constipation	Très fréquent
Diarrhée	Très fréquent
Douleurs abdominales <sup>j</sup>	Très fréquent
Stomatite <sup>k</sup>	Très fréquent
Dyspepsie	Très fréquent
Distension abdominale	Fréquent
Flatulences	Fréquent
Gastrite	Fréquent
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Augmentation des transaminases <sup>l</sup>	Très fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Alopécie	Très fréquent
Rash <sup>m</sup>	Très fréquent
Prurit	Fréquent
Hyperpigmentation cutanée <sup>n</sup>	Fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Douleur musculo-squelettique <sup>o</sup>	Très fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fatigue <sup>p</sup>	Très fréquent
Pyrexie	Très fréquent
Œdème périphérique	Fréquent
<b>Investigations</b>	
Diminution de la fraction d'éjection <sup>q</sup>	Très fréquent
Perte de poids	Très fréquent
Augmentation de la fraction phosphatase alcaline sanguine	Fréquent
Augmentation de la bilirubinémie <sup>r</sup>	Fréquent
Augmentation de la créatininémie	Fréquent
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou terme groupé	Fréquence
Réactions à la perfusion <sup>s</sup>	Fréquent

<sup>a</sup> Inclut grippe, syndrome grippal, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite et rhinite.

<sup>b</sup> Inclut anémie, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre d'érythrocytes et diminution de l'hématocrite.

<sup>c</sup> Inclut neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

<sup>d</sup> Inclut leucopénie et diminution du nombre de leucocytes.

<sup>e</sup> Inclut thrombopénie et diminution du nombre de plaquettes.

<sup>f</sup> Inclut lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.

<sup>g</sup> Inclut céphalées, céphalée d'origine sinusienne et migraine.

<sup>h</sup> Inclut vision trouble et altération de la vision.

<sup>i</sup> Le terme « pneumopathie interstitielle diffuse » inclut les événements ayant été évalués comme constituant une pneumopathie interstitielle diffuse : pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle diffuse, insuffisance respiratoire, pneumonie organisée cryptogénique, insuffisance respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire, lymphangite, pneumonie, fibrose pulmonaire, masse pulmonaire, pneumopathie inflammatoire induite par la radiothérapie et alvéolite.

<sup>j</sup> Inclut gêne abdominale, douleurs gastro-intestinales, douleurs abdominales, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

<sup>k</sup> Inclut stomatite, aphtes, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, éruption buccale et vésication de la muqueuse buccale.

<sup>l</sup> 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.

<sup>m</sup> Inclut rash, rash pustuleux, rash papuleux, rash maculaire, rash pruritique et rash maculopapuleux.

<sup>n</sup> Inclut hyperpigmentation cutanée, modification de la couleur de la peau et trouble de la pigmentation.

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

<sup>p</sup> Inclut fatigue, asthénie, malaise et léthargie.

<sup>q</sup> Inclut les paramètres paracliniques de diminution de la FEVG (n = 146) et/ou les termes préférentiels diminution de la fraction d'éjection (n = 32), insuffisance cardiaque (n = 3), insuffisance cardiaque congestive (n = 1) et dysfonctionnement ventriculaire gauche (n = 1).

<sup>r</sup> Inclut augmentation de la bilirubinémie, hyperbilirubinémie, augmentation de la bilirubine conjuguée et augmentation de la bilirubine libre.

<sup>s</sup> Les cas de réactions à la perfusion incluent : frissons (n = 1), réaction à la perfusion (n = 11), hypersensibilité (n = 2), bouffées congestives (n = 1) et réaction au site d'injection (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 = 944), une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est survenue chez 12,2 % des patients. Dans la majorité des cas, la PID était de grade 1 (3,0 %), de grade 2 (7,1 %) ou de grade 3 (1,0 %) ; aucun cas de grade 4 n'a été rapporté. Des événements de grade 5 sont survenus chez 1,2 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 5,5 mois (plage : 26 jours à 23,3 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 = 944), une diminution du nombre de neutrophiles a été rapportée chez 34,4 % des patients et les événements étaient de grade 3 ou 4 chez 16,3 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 43 jours (plage : 1 jour à 24,8 mois) et la durée médiane du premier événement était de 22 jours (plage : 1 jour à 14,7 mois). Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 1,3 % 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 = 944), une diminution de la FEVG a été rapportée chez 36 patients (3,8 %), dont 4 cas de grade 1 (0,4 %), 27 cas de grade 2 (2,9 %) et 5 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 139/874 (15,9 %) pour les événements de grade 2 et de 7 (0,8 %) 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).

### **Immunogénicité**

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité d'immunogénicité. Pour l'ensemble des doses et des types de tumeurs testés dans les études cliniques, 2,0 % des patients évaluables (34/1668) avaient développé des anticorps contre le trastuzumab déruxtécan après le traitement par Enhertu. L'incidence d'anticorps neutralisants dirigés contre le trastuzumab déruxtécan était de 0,1 % (1/1668). 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 = 944), 23,8 % étaient âgés de 65 ans et plus et 4 % étaient âgés de 75 ans et plus. Une incidence plus élevée des effets indésirables de grades 3 et 4 a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus (51 %) par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans (42 %), ce qui a entraîné un plus grand nombre d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

## **4.9. Surdosage**

La dose maximale tolérée de trastuzumab déruxtécan 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. PROPRIETES 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 déruxtécan, est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2. L'anticorps est une IgG1 anti-HER2 humanisée couplée au déruxtécan (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 déruxtécan 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'exatécan, est environ 10 fois plus puissant que le SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan.

Des études *in vitro* indiquent que la composante anticorps du trastuzumab déruxtécan, 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-Breast04*

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast04, une étude de phase 3, randomisée, multicentrique, en ouvert qui a inclus 557 patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible non résecable ou métastatique. L'étude comprenait 2 cohortes : 494 patients positifs pour les récepteurs hormonaux (RH+) et 63 patients négatifs pour les récepteurs hormonaux (RH-). L'expression HER2-faible était définie par un résultat IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-, déterminé par le test PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) évalué dans un laboratoire central. Les patients devaient avoir reçu au moins une et au plus deux ligne(s) de chimiothérapie dans le contexte métastatique ou la maladie devait avoir récidivé pendant la chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante. Les patients RH+ devaient avoir reçu au moins une ligne d'hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines soit une 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 a été stratifiée selon le statut HER2 des échantillons de tumeur à l'IHC (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), le nombre de lignes antérieures de chimiothérapie dans le contexte métastatique (1 ou 2) et l'association du statut RH et du traitement antérieur par CDK4/6i (RH+ avec traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6, RH+ sans traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6 ou RH-). Le traitement a été administré jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'au décès, jusqu'au retrait du consentement ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'étude excluait les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire nécessitant un traitement par stéroïdes ou atteints de PID/pneumopathie inflammatoire à la sélection et présentant une maladie cardiaque cliniquement significative. Les patients étaient également exclus en cas de métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques ou d'indice de performance ECOG > 1.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+, évaluée par une revue centralisée indépendante en aveugle (BICR) selon les critères RECIST v1.1. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la SSP évaluée par BICR selon les critères RECIST v1.1 dans la population globale (tous les patients randomisés RH+ et RH-), la survie globale (SG) chez les patients RH+ et la SG dans la population globale. Le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DR) et les résultats rapportés par le patient (patient-reported outcomes, PRO) étaient des critères d'évaluation secondaires.

Les données démographiques et les caractéristiques de la tumeur à l'inclusion étaient comparables entre les bras de traitement. Parmi les 557 patients randomisés, 88,7% étaient RH+ et 11,3% RH-, le statut BRCA n'était pas connu dans 67,2% des cas, l'âge médian était de 57 ans (plage : 28 à 81) ; 23,5 % étaient âgés de 65 ans ou 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 %) à l'inclusion ; 57,6 % étaient IHC 1+, 42,4 % étaient IHC 2+/ISH- ; 87,8% avaient des métastases viscérales, 69,8 % avaient des métastases hépatiques, 32,9 % avaient des métastases pulmonaires, et 5,7 % avaient des métastases cérébrales.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+, 99,2% avaient reçu un traitement antérieur par hormonothérapie, le nombre médian de lignes antérieures d'hormonothérapie était de 2 (plage : 0 à 9). 70 % avaient reçu un traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6 et 24,9% de l'évérolimus. 99,8% avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie. Le nombre médian de lignes antérieures de chimiothérapie était de 2 (plage : 0 à 5). Les principales chimiothérapies reçues étaient :

- Taxanes (paclitaxel 51,2%, docétaxel 35,4%, autres 9,1%)
- Anthracyclines (épirubicine 33,4%, doxorubicine 28,1%, autres 5,8%)
- Cyclophosphamide 66,5%
- Capécitabine 52,8%
- Fluorouracile 23,6%
- Vinorelbine 10,4%

Chez les patients atteints d'un cancer du sein RH-, 22,2% avaient reçu un traitement antérieur par immunothérapie. 100% avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie, le nombre médian de lignes antérieures de chimiothérapie était de 2 (plage : 1 à 4). Les principales chimiothérapies reçues étaient :

- Taxanes (paclitaxel 63,5%, docétaxel 36,5%, nab-paclitaxel 22,2%, autres 1,6%)
- Anthracyclines (épirubicine 36,5%, doxorubicine 23,9%, autres 3,2%)
- Cyclophosphamide 62%
- Capécitabine 41,3%

- Sels de platine (carboplatine 28,6%, autres 4,8%)
- Eribuline 14,3%
- Vinorelbine 11,1%

Dans le contexte métastatique, les patients avaient reçu une médiane de 3 lignes antérieures de traitement systémique (plage : 1 à 9), 57,6 % avaient reçu 1 ligne antérieure de chimiothérapie et 40,9 % avaient reçu 2 lignes antérieures de chimiothérapie ; 3,9 % avaient présenté une progression précoce (progression dans le contexte (néo) adjuvant).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 6 et les Figures 3 et 4.

**Tableau 6: Résultats d'efficacité de l'étude DESTINY-Breast04**

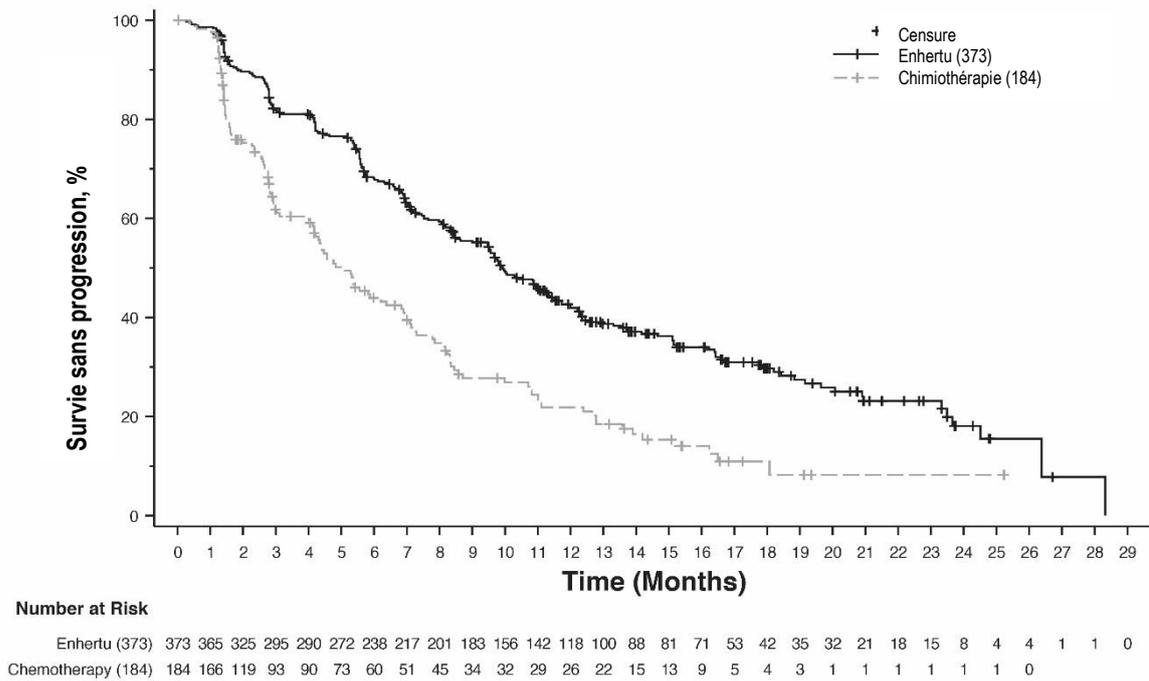
Paramètre d'efficacité	Cohorte RH+		Population globale (Cohortes RH+ et RH-)	
	Enhertu (N = 331)	Chimiothérapie (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Chimiothérapie (N = 184)
<b>Survie sans progression selon une revue centralisée indépendante en aveugle (BICR)</b>				
Nombre d'événements (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	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 de p	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Survie globale</b>				
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 de p	0,0028		0,001	

IC = intervalle de confiance

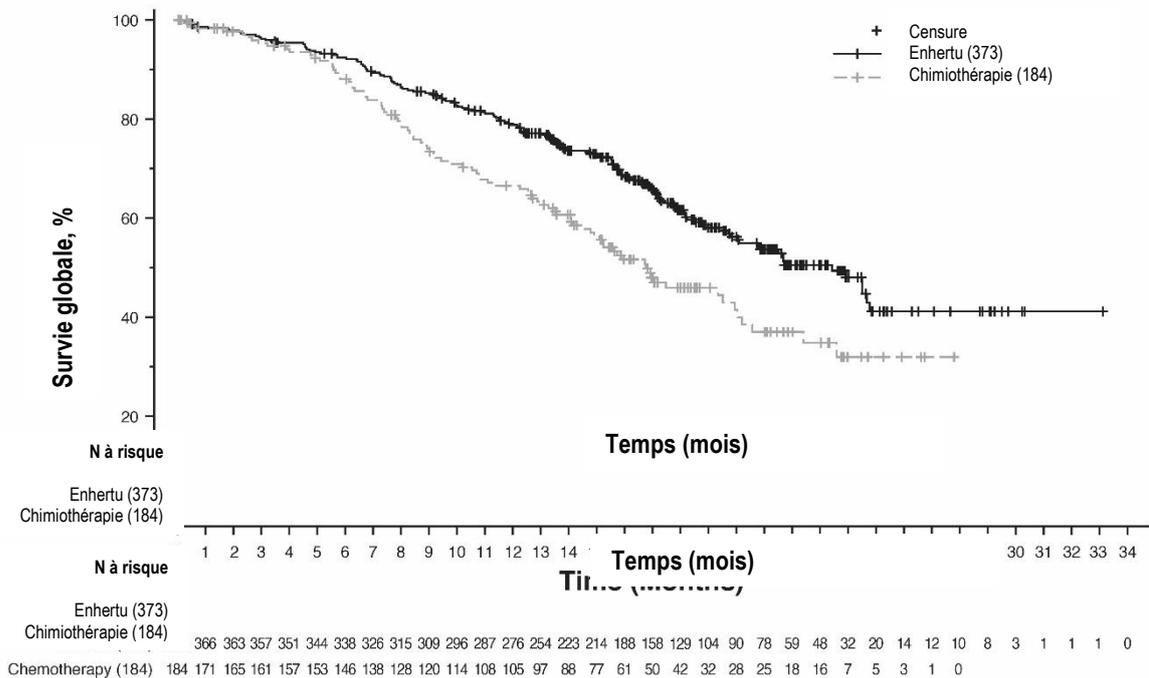
\* Basé sur les données des cahiers d'observation électroniques de la cohorte RH+ : N = 333 pour le bras Enhertu et N = 166 pour le bras chimiothérapie.

Un bénéfice homogène en termes de SG et de SSP a été observé dans tous les sous-groupes prédéfinis, notamment le statut RH, le traitement antérieur par CDK4/6i, le nombre de chimiothérapies antérieures et le statut IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-. 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 une 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 une chimiothérapie, avec un hazard ratio de 0,46 (IC à 95 % : 0,24, 0,89).

**Figure 3. Graphique de Kaplan Meier pour la survie sans progression selon une revue centralisée indépendante en aveugle (population globale)**



**Figure 4. Graphique de Kaplan Meier pour la survie globale (population globale)**



**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 2,68 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+ ou HER2-faible, la clairance estimée du trastuzumab déruxtécan est de 0,41 L/jour et celle du DXd est de 19,6 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 déruxtécan 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 de 26 % respectivement pour la clairance du trastuzumab déruxtécan et du DXd et d'environ 15 % et 45 % 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 déruxtécan 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]  $\geq 60$  et  $< 90$  mL/min) ou modérée (ClCr  $\geq 30$  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  $\geq 90$  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 tératogénéité.

## **6. DONNEES 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

3 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 ( $\leq 30$  °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 de 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 D'ACCES PRECOCE**

**DAIICHI SANKYO FRANCE S.A.S.**  
1 RUE EUGENE ET ARMAND PEUGEOT  
92500 RUEIL-MALMAISON  
FRANCE

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

- CIP 34009 550 792 9 3 – Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 27 Octobre 2022

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

04 Octobre 2022

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

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.