

**Informations de
sécurité importantes
pour réduire le risque**

de pneumopathie interstitielle
diffuse (PID) ou pneumopathie
inflammatoire avec ENHERTU
trastuzumab déruxtécan

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.**

- ▶ Ce guide est une **MARR** : **M**esure **A**dditionnelle de **R**éduction du **R**isque de pneumopathie et conditionne l'AMM d'ENHERTU trastuzumab déruxtécán. Veuillez le lire attentivement avant de prescrire et d'administrer ENHERTU trastuzumab déruxtécán.
- ▶ C'est un outil important pour réduire les risques liés au développement d'une PID/inflammatoire en permettant son identification et son diagnostic précoces pour la mise en place d'un traitement rapide et approprié et réduire ainsi le risque d'évolution grave potentiellement fatale. Vous devez sensibiliser vos patients à ce risque et leur apprendre à en reconnaître les symptômes et surveiller son éventuel développement. Il faut redonner à vos patients lors de chaque consultation les informations relatives aux signes et symptômes de PID/inflammatoire y compris les circonstances dans lesquelles ils doivent consulter un médecin (par exemple les symptômes à surveiller et importance de respecter les rendez-vous planifiés).
- ▶ Une carte patient doit aussi être remise à tous les patients qui sont traités par ENHERTU trastuzumab déruxtécán et il faut leur rappeler de la garder en permanence avec eux.
- ▶ **Il existe un autre risque d'erreur médicamenteuse avec ENHERTU trastuzumab déruxtécán, celui de le confondre avec d'autres médicaments contenant du trastuzumab : lisez aussi le second guide de MARR dédié à l'erreur médicamenteuse par confusion pour réduire cet autre risque.**

Qu'est-ce qu'ENHERTU trastuzumab déruxtécán ?

C'est un anticorps monoclonal (trastuzumab) dirigé contre le récepteur HER2 conjugué à un inhibiteur de la topoisomérase I (déruxtécán), pour des informations sur les indications approuvées, consultez le RCP.

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

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 (= d'étiologie inconnue).

Risque de PID/pneumopathie inflammatoire avec ENHERTU trastuzumab déruxtécán

Des cas de PID/inflammatoires, dont des cas fatals, ont été rapportés avec ENHERTU trastuzumab déruxtécán. Dans les études cliniques une pneumopathie interstitielle diffuse est survenue chez environ 15,0 % des patients bien que les taux varient selon les types de tumeurs des patients. Plus de 80 % des cas, la PID était de grade 1 ou de grade 2. Des événements de grade 5 (cas d'évolution fatale) sont survenus chez environ 2 % des patients. Le délai médian d'apparition était d'environ 5 mois. Plus de détails sont disponibles dans le RCP.

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

Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée des événements de PID/inflammatoire sont essentiels pour réduire les complications pouvant menacer le pronostic vital. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes et symptômes de PID/inflammatoire et informés qu'ils doivent signaler immédiatement toute toux/dyspnée/fièvre/fatigue inexpiquée ou apparition/aggravation de symptômes respiratoires. Un traitement doit être instauré dès la première suspicion de PID/inflammatoire (par exemple en cas de toux, de dyspnée au repos ou à l'effort, de fièvre, de fatigue non expliquée autrement, de diminution de la saturation en oxygène ou d'autres symptômes respiratoires nouveaux ou en aggravation). Une incidence plus élevée de PID/inflammatoire de grade 1 et 2 a été observée chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée. Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère doivent être encore plus étroitement surveillés.

Investigations en cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire

Tous les signes de PID/inflammatoire tels que toux, dyspnée au repos ou à l'effort, fièvre, fatigue non expliquée autrement, diminution de la saturation en oxygène ou autres symptômes respiratoires (nouveaux ou en aggravation), doivent conduire à réaliser rapidement des investigations.

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

- ▶ Les examens complémentaires devraient inclure :
 - 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 (y compris CVF et capacité de diffusion du CO) 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).
 - Test Covid-19 (SARS-CoV-2)

Facteurs de risque généraux de PID/pneumopathie inflammatoire iatrogène

Les mécanismes exacts d'apparition d'une PID/inflammatoire avec ENHERTU trastuzumab déruxtécan ne sont pas encore élucidés. 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 :

- ▶ **Antécédents de PID ou de maladie pulmonaire** : une maladie pulmonaire préexistante et une insuffisance respiratoire sont des facteurs de risque importants.
- ▶ **État de santé général dégradé** : en oncologie, un indice de performance médiocre ou une maladie cancéreuse métastatique peuvent majorer le risque de développer une PID.
- ▶ **Tabagisme** : les fumeurs ont un risque accru de PID.
- ▶ **Âge avancé** : les patients âgés, en particulier ceux de plus de 60 ans, peuvent présenter un risque significativement plus élevé de PID.
- ▶ **Groupe ethnique** : les patients japonais ou afro-américains peuvent présenter un risque accru.
- ▶ **Sexe masculin** : les hommes peuvent présenter un risque accru.
- ▶ **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.

Instructions pour la prise en charge d'une PID/pneumopathie inflammatoire suspectée avec ENHERTU trastuzumab déruxtécán :

L'objectif du traitement d'une PID/inflammatoire est de supprimer l'inflammation et de prévenir une fibrose irréversible pouvant être d'évolution fatale. Le traitement par corticoïdes est considéré comme le plus efficace pendant la phase inflammatoire de PID/inflammatoire. Parfois, une PID/inflammatoire peut se présenter de manière aiguë et progresser rapidement. Un traitement approprié de la PID/inflammatoire doit donc être institué rapidement conformément aux directives de prise en charge regroupées ci-après lorsqu'elle est suspectée. Ce traitement doit être ajusté si une autre étiologie est identifiée.

Conduite à tenir en cas de PID/pneumopathie inflammatoire en fonction du degré de gravité :

Grade CTCAE	Description	Modification du traitement															
Grade 1	Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; intervention non indiquée	<p>Interrompre le traitement par jusqu'à la résolution de l'événement au grade 0, puis :</p> <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. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Schéma de réduction de dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dose initiale recommandée</td> <td>5,4 mg/kg</td> <td>6,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Première réduction de dose</td> <td>4,4 mg/kg</td> <td>5,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Deuxième réduction de dose</td> <td>3,2 mg/kg</td> <td>4,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Autre réduction de dose nécessaire</td> <td>Arrêter le traitement</td> <td>Arrêter le traitement</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (par exemple $\geq 0,5$ mg/kg/jour de prednisolone ou équivalent). 	Schéma de réduction de dose			Dose initiale recommandée	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	Première réduction de dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	Deuxième réduction de dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Autre réduction de dose nécessaire	Arrêter le traitement	Arrêter le traitement
Schéma de réduction de dose																	
Dose initiale recommandée	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg															
Première réduction de dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg															
Deuxième réduction de dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg															
Autre réduction de dose nécessaire	Arrêter le traitement	Arrêter le traitement															
Grade 2	Symptomatique ; intervention médicale indiquée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	<p>Arrêter définitivement le traitement</p> <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. 															
Grade 3	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; oxygénothérapie indiquée	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuer ensuite la dose progressivement sur 4 semaines au moins. 															
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).

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

Lors de la première consultation (avant de prescrire) :

- ▶ Informer les patients qu'ils peuvent présenter des effets indésirables pulmonaires graves pouvant être d'évolution fatale.
- ▶ Vérifier si vos patients ont des antécédents de PID/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/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 ou tout symptôme respiratoire nouveau ou en aggravation, car certains événements peuvent s'aggraver rapidement en l'absence de traitement. Le patient doit demander une assistance médicale immédiate et doit montrer la carte du patient au(x) médecin(s) d'autres établissements de santé si l'oncologue traitant n'est pas disponible.
- ▶ Informer vos patients qu'ils ne doivent pas traiter ni même essayer de traiter eux-mêmes leurs symptômes.
- ▶ Avant le début du traitement, remplir la carte patient, la remettre à vos patients et rappelez-leur qu'ils doivent l'avoir sur eux en permanence.
- ▶ Parlez du traitement avec eux pour vous assurer qu'ils ont bien compris ce qu'ils doivent surveiller et faire en cas d'apparition des symptômes.

Lors de toutes les consultations suivantes :

- ▶ Rechercher des signes et symptômes d'affection pulmonaire.
- ▶ Rappeler aux patients les recommandations de prise en charge (rappeler les symptômes, surveiller leur apparition, vous contacter immédiatement s'ils surviennent, sans essayer de les traiter eux-mêmes).
- ▶ Rappeler aux patients l'importance de respecter les rendez-vous planifiés.
- ▶ Vérifiez si le patient porte la carte patient.

Voilà quelques questions à poser à vos patients pour faciliter l'identification précoce d'une PID :

- ▶ 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 <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Pour plus d'informations, et notamment les autres effets indésirables d'ENHERTU trastuzumab déruxtécan, consultez le RCP, sur la base de données publique des médicaments

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <https://www.ema.europa.eu/>

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