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 déruxtécan. Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab déruxtécan (voir rubrique 6.6).

Le trastuzumab déruxtécan 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 déruxtécan (DXd), un dérivé de l'exatécan inhibiteur de la topoisomérase I, par un agent de liaison tétrapeptidique clivable. Environ 8 molécules de déruxtécan sont liées à chaque molécule d'anticorps.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de 100 mg contient 1,5 mg de polysorbate 80 (E 433).

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

Enhertu en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif réséqué, présentant une maladie invasive résiduelle après un traitement néoadjuvant à base de taxane et ciblant HER2 (pour la sélection des patients fondée sur les biomarqueurs, voir rubrique 4.2).

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 déruxtécan) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

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

Sélection des patients

Cancer du sein HER2-positif

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

Posologie

Tableau 1 : Dose recommandée

Indication :	Dose d'Enhertu recommandée	Durée du traitement
Monothérapie		
Cancer du sein précoce - Après traitement néoadjuvant	5,4 mg/kg administrés toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) en perfusion intraveineuse	14 cycles sauf en cas de récidive de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

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

Prémédication

Enhertu est émétisant (voir rubrique 4.8), ce qui comprend l'induction de nausées et/ou vomissements retardés. Avant l'administration de chaque dose d'Enhertu, les patients doivent recevoir une prémédication consistant en une association de deux ou trois médicaments (par exemple dexaméthasone avec un antagoniste des récepteurs 5-HT_3 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 2 et 3.

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

Tableau 2 : Schéma de réduction de dose

Schéma de réduction de dose	Cancer du sein
Dose initiale recommandée	5,4 mg/kg
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 3 : Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Intensité	Modification du traitement
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire *(pour les pneumopathies inflammatoires liées à la radiothérapie, voir ci-dessous)*	PID/pneumopathie inflammatoire asymptomatique (grade 1)	Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la résolution au grade 0, puis : • En cas de résolution dans les 28 jours ou moins suivant la date d'apparition, maintenir la dose. • En cas de résolution plus de 28 jours après la date d'apparition, diminuer la dose d'un palier (voir tableau 2). • Envisager une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).
	PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2)	• Arrêter définitivement le traitement par Enhertu. • Instaurer rapidement une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).

Effet indésirable	Intensité		Modification du traitement
Neutropénie	Grade 3 (0,5 à moins de 1,0 × 10^9/L)		• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2, puis maintenir la dose.
	Grade 4 (moins de 0,5 × 10^9/L)		• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2. • Diminuer la dose d'un palier (voir tableau 2).
Neutropénie fébrile	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à 1,0 × 10^9/L et température > 38,3 °C ou température ≥ 38 °C persistant pendant plus d'une heure		• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la résolution. • Diminuer la dose d'un palier (voir tableau 2).
Dysfonctionnement ventriculaire gauche (DVG)	Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 45 % et diminution absolue de 10 % à 20 % par rapport à la valeur initiale		• Poursuivre le traitement par Enhertu.
	FEVG de 40 % à 45 %	et diminution absolue < 10 % par rapport à la valeur initiale	• Poursuivre le traitement par Enhertu. • Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines.
		et diminution absolue de 10 % à 20 % par rapport à la valeur initiale	• Interrompre le traitement par Enhertu. • Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines. • En l'absence de récupération de la FEVG dans les 10 % de la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement par Enhertu. • En cas de récupération de la FEVG dans les 10 % de la valeur initiale, reprendre le traitement par Enhertu à la même dose.
	FEVG < 40 % ou diminution absolue > 20 % par rapport à la valeur initiale		• Interrompre le traitement par Enhertu. • Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines. • En cas de confirmation de FEVG < 40 % ou de diminution absolue > 20 % par rapport à la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement par Enhertu.
	Insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique		• Arrêter définitivement le traitement par Enhertu.
Modifications de dose pour la pneumopathie inflammatoire liée à la radiothérapie dans le contexte du cancer du sein précoce après traitement néoadjuvant			
Pneumopathie inflammatoire liée à la radiothérapie après une radiothérapie (RT) adjuvante séquentielle ou	Grade 1 (asymptomatique)		• Poursuivre le traitement par Enhertu.
	Grade 2 (symptomatique)		• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'au retour à la valeur de référence ou au grade ≤ 1. • Prendre en charge selon les pratiques standards.

Effet indésirable	Intensité	Modification du traitement
concomitante *(La relation avec la RT doit être confirmée. En cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire liée au médicament, voir la rubrique pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire ci-dessus)*	Grade 3 ou 4 (symptomatique, sévère ou mettant en jeu le pronostic vital)	• Arrêter définitivement le traitement par Enhertu. • Prendre en charge selon les pratiques standards.

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

Oubli ou retard de dose

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 et < 90 mL/min) ou modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min) (voir rubrique 5.2). La nécessité éventuelle d'un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale ne peut pas être déterminée car l'insuffisance rénale sévère était un critère de non-inclusion dans les études cliniques. Une incidence plus élevée de PID/pneumopathie inflammatoire de grades 1 et 2 entraînant une augmentation des arrêts du traitement a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant un taux de bilirubine totale ≤ 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 × LSN, quelle que soit la valeur de l'ASAT, ne peut pas être déterminée en raison de données limitées ; 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 déruxtécan) 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 ≥ 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 3 (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).

Une vigilance particulière est recommandée chez les patients recevant une radiothérapie concomitante au traitement par Enhertu. Tout signe ou symptôme respiratoire doit faire l'objet d'une évaluation rapide et d'une prise en charge conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4.

Neutropénie

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

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Des cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche (DVG) 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 du DVG doit consister en une interruption du traitement. Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement en cas de confirmation de FEVG < 40 % ou de diminution absolue > 20 % par rapport à la valeur initiale. Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique (voir le tableau 3 à la rubrique 4.2).

Toxicité embryonnaire et fœtale

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

Chez les femmes en âge de procréer, l'absence de 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 sept 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 quatre 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, l'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par Enhertu.

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

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

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques de la fertilité avec le trastuzumab déruxtécan. Selon les résultats des études de toxicologie effectuées chez l'animal, Enhertu peut altérer les fonctions de reproduction et la fertilité masculines. On ne sait pas si le trastuzumab déruxtécan ou ses métabolites sont présents dans le liquide séminal. Avant l'instauration du traitement, il doit être recommandé aux

patients de se faire conseiller sur la conservation du sperme. Les patients ne doivent pas faire de don de sperme ni demander de congélation du sperme pendant toute la période de traitement par Enhertu et pendant au moins quatre mois après la fin du traitement.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Enhertu 5,4 mg/kg

La population globale d'analyse de la sécurité était composée des patients ayant reçu au moins une dose d'Enhertu 5,4 mg/kg (n = 4 146) pour différents types de tumeurs dans les études cliniques. La durée de traitement médiane dans cette population globale était de 9,7 mois (plage : 0,1 à 76,0 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées (70,5 %), fatigue (55,5 %), neutropénie (37,1 %), vomissements (35,3 %), anémie (33,0 %), constipation (32,9 %), alopécie (31,3 %), diarrhée (28,5 %), transaminases augmentées (27,9 %), douleur musculosquelettique (27,1 %), appétit diminué (26,7 %), leucopénie (23,3 %) et thrombopénie (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 (18,7 %), anémie (8,2 %), fatigue (7,4 %), leucopénie (6,6 %), thrombopénie (5,4 %), lymphopénie (5,0 %), nausées (4,5%), transaminases augmentées (3,3 %), hypokaliémie (3,1 %), pancytopénie (2,8 %), diarrhée (2,1 %), vomissements (2,0 %), appétit diminué (1,4 %) et pneumonie (1,2 %). Des effets indésirables de grade 5 sont survenus chez 0,9 % des patients, dont une PID/pneumopathie inflammatoire chez 0,8 % des patients.

Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 34,5 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement étaient : neutropénie (12,7 %), PID/pneumopathie inflammatoire (5,0 %), fatigue (4,2 %), anémie (3,9 %), leucopénie (3,6 %), infection des voies aériennes supérieures (3,6 %), thrombopénie (2,9 %) et pneumonie (2,1 %). Des réductions de dose ont été rapportées chez 20,9 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : fatigue (5,6 %), nausées (4,9 %) neutropénie (3,3 %) et thrombopénie (2,3 %). Le traitement par Enhertu a été arrêté en raison d'un effet indésirable chez 11,6 % des patients. La pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement (9,3 %).

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 4. 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 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 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par le trastuzumab déruxtécan 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs

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

Classe de systèmes d'organes Catégorie de fréquence	**5,4 mg/kg** Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie[b], thrombopénie[c], neutropénie[d], leucopénie[e], lymphopénie[f]
Fréquent	Pancytopénie[g]
Peu fréquent	Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie[h], appétit diminué
Fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée[i]
Fréquent	Sensation vertigineuse, dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Sécheresse oculaire, vision trouble[j]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse[k], toux
Fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements, nausées, diarrhée, douleur abdominale[l], constipation, stomatite[m], dyspepsie
Fréquent	Gastrite, distension abdominale, flatulences
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Transaminases augmentées[n]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie
Fréquent	Hyperpigmentation cutanée[o], éruption cutanée[p], prurit,
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Douleur musculosquelettique[q]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue[r], pyrexie
Fréquent	Œdème périphérique
Investigations	
Très fréquent	Fraction d'éjection diminuée[s], poids diminué
Fréquent	Bilirubine sanguine augmentée[t], créatinine sanguine augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Réactions liées à la perfusion[u]

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

[b] Le terme inclut anémie, hémoglobine diminuée, globules rouges diminués et hématocrite diminué.

[c] Le terme inclut thrombopénie et numération plaquettaire diminuée.

[d] Le terme inclut neutropénie et neutrophiles diminués.

[e] Le terme inclut leucopénie et globules blancs diminués.

f Le terme inclut lymphopénie et numération de lymphocytes diminuée.

[g] La pancytopénie était définie par la présence des trois critères suivants chez un patient : taux d'hémoglobine < 100 g/L, taux de neutrophiles < 1,5 × 109/L et taux de plaquettes < 100 × 109/L, selon les résultats des analyses des échantillons prélevés à la même date et/ou selon les critères relatifs au terme préférentiel « pancytopénie ».

[h] Le terme inclut hypokaliémie et potassium sanguin diminué.

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

[j] Le terme inclut vision trouble et défauts visuels.

[k] Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut les événements ayant été évalués comme constituant une pneumopathie interstitielle diffuse : insuffisance respiratoire aiguë (n = 2), alvéolite (n = 2), pneumonie atypique (n = 1), bronchectasie (n = 1), bronchiolite (n = 1), bronchite (n = 2), bronchite chronique (n = 1), COVID-19 (n = 1), pneumonie à COVID-19 (n = 2), progression de la maladie (n = 1), pneumopathie d'hypersensibilité (n = 1), hypokaliémie (n = 1), pneumonie interstitielle idiopathique (n = 1), pneumopathie interstitielle diffuse (n = 180), infection des voies respiratoires inférieures (n = 1), trouble pulmonaire (n = 1), infiltration pulmonaire (n = 2), opacité pulmonaire (n = 7), lymphangite (n = 1), bronchiolite oblitérative (n = 1), pneumonie organisée (n = 14), pneumonie pneumocystis jirovecii (n = 1), pneumonie (n = 12), pneumonie bactérienne (n = 2), pneumonie fongique (n = 1), pneumopathie inflammatoire (n = 260), fibrose pulmonaire (n = 2), masse pulmonaire (n = 1), lésion pulmonaire radique (n = 5), toxicité pulmonaire (n = 6), fibrose pulmonaire radique (n = 2), pneumopathie radique (n = 230), trouble respiratoire (n = 1) et insuffisance respiratoire (n = 5). Certaines études n'ont pas fait l'objet d'une adjudication et ont été exclues pour le terme groupé de PID. Le nombre de patients dans le groupe des types de tumeurs traités par T-DXd 5,4 mg/kg pour le terme groupé de PID était de 3 642.

[l] Le terme inclut gêne abdominale, douleurs gastro-intestinales, douleurs abdominales, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

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

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

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

[p] Pour tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée maculeuse et éruption cutanée prurigineuse.

[q] Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme inclut dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, contractures musculaires, douleur osseuse, cervicalgie, douleur musculosquelettique du thorax, arthralgie et gêne dans un membre.

[r] Le terme inclut asthénie, fatigue, malaise et léthargie.

[s] Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, le terme « diminution de la fraction d'éjection » inclut les paramètres paracliniques de diminution de la FEVG (n = 562) et/ou les termes préférentiels fraction d'éjection diminuée (n = 197), insuffisance cardiaque (n = 6), insuffisance cardiaque aiguë (n = 1), insuffisance cardiaque chronique (n = 2), insuffisance cardiaque congestive (n = 1) et dysfonctionnement ventriculaire gauche (n = 5).

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

[u] Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg, les cas de réactions liées à la perfusion incluent réaction liée à la perfusion (n = 39) et hypersensibilité (n = 4). La majorité des réactions liées à la perfusion étaient de grade 1 et de grade 2, et un patient a présenté une réaction de grade 3 qui a entraîné l'arrêt du traitement.

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 = 3 642), des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID), pneumopathie inflammatoire, pneumonie organisée et pneumopathie interstitielle aiguë ont été observés par les investigateurs chez 14,6 % des patients. La PID/pneumopathie inflammatoire toutes causes

confondues a été confirmée par revue indépendante chez 19,0 % des patients (dont 11,4 % étaient une PID/pneumopathie inflammatoire liée au médicament et 7,6 % étaient une PID/pneumopathie inflammatoire non liée au médicament, y compris la pneumopathie inflammatoire radique), elle a entraîné l'arrêt du traitement chez 9,3 % des patients et l'interruption du traitement chez 5,0 % des patients. Dans la majorité des cas, la PID/pneumopathie inflammatoire était de grade 1 (6,8 %) ou de grade 2 (10,6 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 0,8 % des patients et deux cas de grade 4 ont été rapportés. Des événements de grade 5 (d'issue fatale) sont survenus chez 0,8 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 4,1 mois (plage : -1,9 à 40,2 mois) en incluant une PID préexistante confirmée par revue indépendante chez 6 patients. Après un suivi médian de 596,5 jours, il n'a pas été observé de récupération chez 28,9 % des patients présentant une PID/pneumopathie inflammatoire confirmée par revue indépendante (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pneumopathie inflammatoire liée à la radiothérapie dans le contexte du cancer du sein précoce après traitement néoadjuvant

Selon le rapport de l'investigateur, chez les patients ayant reçu une radiothérapie adjuvante séquentielle ou concomitante dans le cadre de l'étude DESTINY-Breast05, une pneumopathie radique a été observée chez 31,4 % des patients recevant Enhertu 5,4 mg/kg (N = 757) et chez 30,5 % des patients recevant le trastuzumab emtansine (T-DM1) 3,6 mg/kg (N = 750). Tous les cas observés de patients recevant Enhertu et une radiothérapie adjuvante étaient de grade 1 (26,6 %) ou de grade 2 (4,9 %). Tous les cas observés de patients recevant T-DM1 et une radiothérapie adjuvante étaient de grade 1 (23,6 %) ou de grade 2 (6,9 %).

Neutropénie

Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 4 146), une neutropénie a été rapportée chez 37,1 % des patients et les événements étaient de grade 3 ou 4 chez 18,7 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 22 jours (plage : 0 jour à 51,5 mois) et la durée médiane du premier événement était de 21 jours (plage : 1 jour à 30,8 mois). Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 0,8 % des patients et < 0,1 % des cas ont été de grade 5 (voir rubrique 4.2).

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 4 146), un dysfonctionnement ventriculaire gauche a été rapportée chez 210 patients (5,1 %), dont 18 cas de grade 1 (0,4 %), 172 cas de grade 2 (4,1 %), 19 cas de grade 3 (0,5 %) et 1 cas de grade 4 (< 0,1 %). La fréquence observée de diminution de la FEVG sur la base des paramètres paracliniques (échocardiographie ou ventriculographie isotopique) était de 533/3 754 (14,2 %) pour les événements de grade 2 et de 28/3 754 (0,7 %) 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).

Le dysfonctionnement ventriculaire gauche a entraîné l'interruption du traitement chez 35/4 146 (0,8 %) patients. Le délai médian d'apparition de la diminution de la FEVG de grade le plus élevé était de 6,2 mois et le délai médian de récupération (FEVG ≥ 90 % de la valeur initiale) par rapport à la diminution de la FEVG de grade le plus élevé était de 2,8 mois.

Réactions à la perfusion

Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 4 146), des réactions à la perfusion ont été rapportées chez 43 patients (1,0 %), la majorité des cas étant de grade 1 ou de grade 2. 11 événements (0,3 %) de réaction à la perfusion ont entraîné l'interruption du traitement et un événement (< 0,1 %) a entraîné l'arrêt du traitement.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité d'immunogénicité. Pour les doses de 5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg testées dans les études cliniques, 2,2 % des patients évaluables (70/3 124) avaient développé des anticorps contre le trastuzumab déruxtécan après le traitement par Enhertu. L'incidence d'anticorps neutralisants dirigés contre le trastuzumab déruxtécan apparus sous traitement était de 0,1 % (3/3 124). Il n'a pas été observé de corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la pharmacocinétique, la sécurité et/ou l'efficacité d'Enhertu.

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 = 4 146), 22,8 % étaient âgés de 65 ans et plus et 4,5 % 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 (46,7 %) par rapport aux patients de moins de 65 ans (43,1 %), ce qui a entraîné un taux plus élevé d'arrêts du traitement en raison d'effets indésirables. L'incidence d'effets indésirables d'issue fatale était de 2,0 % chez les patients âgés de 65 ans et plus et de 0,6 % chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Différences ethniques

Dans les études cliniques, il n'a pas été observé de différences pertinentes de l'exposition ou de l'efficacité entre les patients de différents groupes ethniques. Chez les patients asiatiques traités par Enhertu 6,4 mg/kg, il a été observé une incidence plus élevée (différence ≥ 10 %) de neutropénie (58,3 % *versus* 29,4 %), d'anémie (55,2 % *versus* 38,3 %), de leucopénie (46,7 % *versus* 10,5 %) et de thrombopénie (43,1 % *versus* 19,3 %) que chez les patients d'autres groupes ethniques. Chez les patients asiatiques, 3,4 % ont présenté un événement de saignement dans les 14 jours suivant l'apparition d'une thrombopénie, contre 0,8 % des patients d'autres groupes ethniques.

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 d'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

Cancer du sein HER2-positif

DESTINY-Breast05 (NCT04622319)

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast05, une étude de phase III multicentrique randomisée en ouvert, menée chez 1 635 patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif, présentant une maladie invasive résiduelle après un traitement

néoadjuvant. Le statut HER2-positif (IHC 3+ ou HIS+) a été déterminé à l'aide du test PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) et du VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail en relecture centralisée.

Les patients étaient éligibles s'ils présentaient un cancer du sein HER2-positif avec une maladie invasive résiduelle après traitement néoadjuvant et au moins un critère de risque élevé : inopérable à la présentation de la maladie (stades cliniques T4, N0-3, M0 ou T1-3, N2-3, M0) avec une maladie invasive résiduelle dans le sein ou les ganglions lymphatiques axillaires ou opérable à la présentation de la maladie (stades cliniques T1-3, N0-1, M0) avec un statut ganglionnaire (ypN1-3) positif après traitement néoadjuvant.

L'étude a exclu les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ayant nécessité un traitement par corticostéroïdes, présentant une PID/pneumopathie inflammatoire à la sélection, présentant une tumeur T1N0, présentant un score de performance ECOG > 1 ou ayant déjà reçu un traitement avec un anticorps conjugué anti-HER2.

Les patients ont reçu une radiothérapie adjuvante concomitante ou séquentielle, à la discrétion de l'investigateur, et une hormonothérapie conformément aux directives locales. Parallèlement à la réalisation d'une tomodensitométrie (TDM) thoracique chez tous les patients au moment de la sélection, ceux recevant une radiothérapie ont également bénéficié de TDM thoraciques régulières pendant la période de traitement et d'un TDM 40 jours après la fin du traitement.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir 14 cycles d'Enhertu 5,4 mg/kg (N = 818) par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines ou 14 cycles de trastuzumab emtansine (T-DM1) (N = 817) 3,6 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. Les patients ont été stratifiés par statut opératoire à la présentation de la maladie (opérable, inopérable), statut pathologique ganglionnaire post-traitement néoadjuvant (positif, négatif), statut des récepteurs hormonaux (positif, négatif) et traitement néoadjuvant ciblant HER2 (monothérapie, bithérapie). Le traitement par Enhertu a été administré pendant 14 cycles au maximum ou jusqu'à la récidive de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable.

La mesure principale du résultat d'efficacité était la survie sans maladie invasive (SSMI ou iDFS), définie comme le délai entre la randomisation et la première survenue de récidive locale ou régionale du cancer du sein invasif ipsilatéral, de récidive à distance, de cancer du sein invasif contralatéral ou de décès toutes causes confondues. Le critère d'évaluation secondaire clé de l'efficacité était la survie sans maladie (SSM ou DFS). L'intervalle sans métastases cérébrales (ISMC ou BMFI) et l'intervalle sans récidive à distance (ISRD ou DRFI) ainsi que la survie globale (SG) sont les critères d'évaluation secondaires.

Les caractéristiques de la population de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 50,5 ans (intervalle : 21 à 83 ans), 10,0 % des patients âgés de 65 ans ou plus ; 99,6 % de femmes ; 38,8 % de patients blancs, 48,0 % de patients asiatiques et 2,1 % de patients noirs. Les caractéristiques tumorales étaient les suivantes : 71,2 % des patients présentaient un statut HR positif et 28,8 % un statut HR négatif ; 52,3 % présentaient des tumeurs inopérables au moment du diagnostic (T4, N0-3, M0 ou T1-3, N2-3, M0) ; 80,6 % présentaient un statut ganglionnaire pathologique après traitement néoadjuvant (ypN1-3). Les caractéristiques du traitement néoadjuvant étaient les suivantes : 21,2 % des patients ont reçu un seul traitement néoadjuvant ciblant HER2 ; 78,8 % ont reçu un double traitement néoadjuvant ciblant HER2 ; 50,3 % des patients ont reçu des anthracyclines et 100 % ont reçu des taxanes dans le cadre d'un schéma thérapeutique néoadjuvant. Les caractéristiques de la radiothérapie adjuvante étaient les suivantes : 37,0 % des patients ont reçu une radiothérapie adjuvante séquentielle et 56,1 % des patients ont reçu une RT adjuvante concomitante.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 5 et la Figure 1.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast05

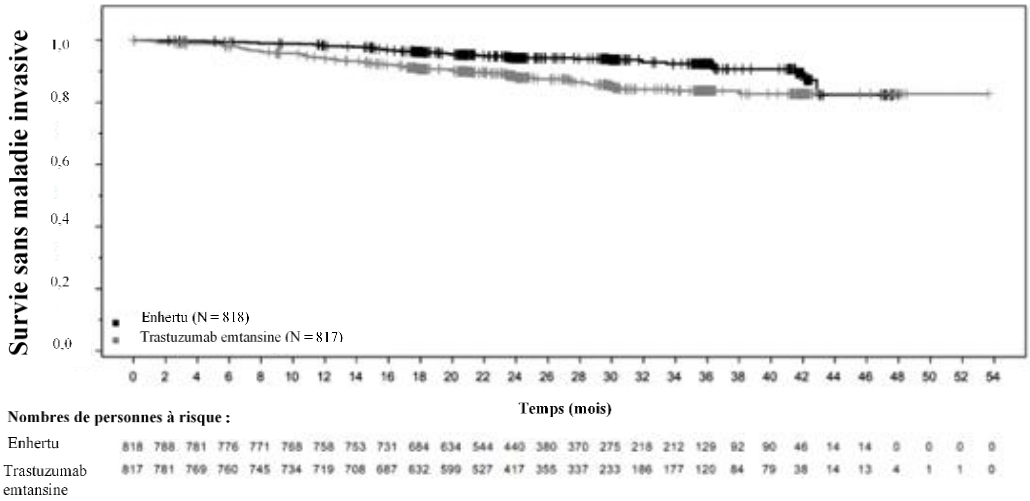
Paramètre d'efficacité	**Enhertu (5,4 mg/kg) N = 818**	**Trastuzumab emtansine (3,6 mg/kg) N = 817**
Survie sans maladie invasive (SSMI ou iDFS)		
Nombre d'événements (%)	51 (6,2)	102 (12,5)
Taux de patients sans évènement à 3 ans, % (IC à 95 %)	92,4 (89,7, 94,4)	83,7 (80,2, 86,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,47 (0,34, 0,66)	
Valeur p[a]	p < 0,0001	

Survie sans maladie (SSM ou DFS)		
Nombre d'événements (%)	52 (6,4)	103 (12,6)
Taux de patients sans évènement à 3 ans, % (IC à 95 %)	92,3 (89,5, 94,3)	83,5 (79,9, 86,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,47 (0,34, 0,66)	
Valeur p[b]	p < 0,0001	

[a] La valeur p bilatérale est basée sur un test du log-rank stratifié ; elle a franchi la limite d'efficacité de 0,0183.

[b] La valeur p bilatérale est basée sur un test du log-rank stratifié ; elle a franchi la limite d'efficacité de 0,0144.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie invasive (SSMI ou iDFS)



Au moment de l'analyse de l'iDFS, la maturité des données pour le DRFI était de 7,5 % (123/1 635), avec 42 événements (5,1 %) dans le bras ENHERTU et 81 événements (9,9 %) dans le bras trastuzumab emtansine. La maturité des données pour le BMFI était de 2,6 % (43/1 635), avec respectivement 17 événements (2,1 %) et 26 événements (3,2 %) dans les bras ENHERTU et trastuzumab emtansine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les volumes de distribution centraux (Vc) estimés du trastuzumab déruxtécan et du DXd, sont respectivement de 2,8 litres et 28,0 litres. Le volume de distribution périphérique (Vp) estimé du trastuzumab déruxtécan est de 6,0 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 et n'est pas métabolisé de manière importante par les uridine diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT) ou d'autres enzymes du CYP.

Élimination

Après administration par voie intraveineuse de trastuzumab déruxtécan chez des patients présentant un cancer du sein HER2-positif ou HER2-faible métastatique ou un CBNPC avec mutation d'HER2, la clairance du trastuzumab déruxtécan calculée dans une analyse pharmacocinétique de population est de 0,4 L/jour et celle du DXd est de 18,4 L/heure. Chez les patients présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG localement avancé ou métastatique, la clairance du trastuzumab déruxtécan était plus élevée d'environ 20 % que chez les patients présentant un cancer du sein HER2-positif métastatique. Lors du cycle 3, la demi-vie d'élimination apparente ($t_{1/2}$) du trastuzumab 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, OATP1B 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 28 % respectivement pour la clairance du trastuzumab déruxtécan et du DXd et de 16 % et 55 % respectivement pour le volume de distribution central. La variabilité intra-individuelle des valeurs de l'ASC (aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps) du trastuzumab 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 déruxtécan 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 déruxtécan.

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 déruxtécan chez les patients ayant un taux de bilirubine totale ≤ 1,5 × 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 × LSN, quel que soit le taux d'ASAT, sont limitées et ne permettent pas de

tirer des conclusions et il n'existe pas de données chez les patients ayant un taux de bilirubine totale > 3 × 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 déruxtécan 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 déruxtécan 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-histidine

Chlorhydrate de L-histidine monohydraté

Saccharose

Polysorbate 80 (E 433)

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 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

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

Solution diluée

Il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution diluée. Dans le cas contraire, la solution reconstituée diluée dans une poche à perfusion contenant une solution de glucose à 5 % peut être conservée à température ambiante (≤ 30 ºC) 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.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

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 déruxtécan) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

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

Reconstitution

- La reconstitution doit être effectuée immédiatement avant la dilution.
- Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir la pleine dose. Calculer la dose (en mg), le volume total de solution d'Enhertu reconstituée nécessaire et le nombre de flacons d'Enhertu nécessaires (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.
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Conserver les flacons contenant la solution d'Enhertu reconstituée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Le médicament reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique.

Dilution

- Prélever la quantité calculée du ou des flacons à l'aide d'une seringue stérile. Examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution doit être limpide et incolore à jaune clair. Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles ou si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Diluer le volume calculé de solution d'Enhertu reconstituée dans une poche à perfusion contenant 100 mL de solution pour perfusion 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 (≤ 30 ºC) 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.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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.