

▼ 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.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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. 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. Excipient à effet notable : Chaque flacon de 100 mg contient 1,5 mg de polysorbate 80 (E 433).

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion. Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc-jaunâtre.

INFORMATIONS CLINIQUES - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Cancer du sein *Cancer du sein HER2-positif* : Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2. *Cancer du sein HER2-faible et HER2-ultrafaible* : Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant : • un cancer du sein non résecable ou métastatique avec récepteurs hormonaux positif (RH,+), HER2-faible ou HER2-ultrafaible ayant reçu au moins une hormonothérapie au stade métastatique et qui ne sont pas éligibles à une hormonothérapie en ligne de traitement suivante; • un cancer du sein HER2-faible non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2) nécessitant un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie. Cancer de l'estomac Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab.

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 *Cancer du sein HER2-positif* : Les patients traités par le trastuzumab déruxtécán 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. *Cancer du sein HER2-faible ou HER2-ultrafaible* : Les patients traités par le trastuzumab déruxtécán doivent avoir un statut tumoral HER2-faible documenté, défini comme un score IHC 1+ ou IHC 2+/HIS-, ou un statut tumoral HER2-ultrafaible, établi par un score IHC 0 avec marquage membranaire (IHC $> 0 < 1+$), déterminés en utilisant un 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. **CBNPC** : Les patients traités par le trastuzumab déruxtécane pour un CBNPC de stade avancé doivent être porteurs d'une mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2), détectée 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 mutationnel d'HER2 doit être déterminé à l'aide d'un autre test validé. **Cancer de l'estomac** : Les patients traités par le trastuzumab déruxtécane pour un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique 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 Cancer du sein : 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. **CBNPC** : 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. **Cancer de l'estomac** : La dose recommandée d'Enhertu est de 6,4 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, 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-HT₃ 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 ci-dessous. La dose d'Enhertu ne doit pas être ré-augmentée après qu'une réduction de dose a été effectuée.

Schéma de réduction de dose : **Cancer du sein et CBNPC** : La dose initiale recommandée est de 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. **Cancer de l'estomac** : La dose initiale recommandée est de 6,4 mg/kg. Première réduction de dose : 5,4 mg/kg. Deuxième réduction de dose : 4,4 mg/kg. Autre réduction de dose nécessaire : arrêter le traitement.

Modifications posologiques en cas d'effets indésirables : **Effet indésirable** : **Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/ pneumopathie inflammatoire**. Intensité : PID/pneumopathie inflammatoire asymptomatique (grade 1). Modification du traitement : 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. • Envisager une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée. Intensité : PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2). Modification du traitement : • Arrêter définitivement le traitement par Enhertu. • Instaurer rapidement une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée.

Effet indésirable : **Neutropénie**. Intensité : Grade 3 ($0,5$ à moins de $1,0 \times 10^9/L$). Modification du traitement : • Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2 , puis maintenir la dose. Intensité : Grade 4 (moins de $0,5 \times 10^9/L$). Modification du traitement : • Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2 . • Diminuer la dose d'un palier.

Effet indésirable : **Neutropénie fébrile**. Intensité : Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1,0 \times 10^9/L$ et température $> 38,3$ °C ou température ≥ 38 °C persistant pendant plus d'une heure. Modification du traitement : • Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la résolution. • Diminuer la dose d'un palier.

Effet indésirable : **Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)**. Intensité : FEVG > 45 % et diminution absolue de 10 % à 20 % par rapport à la valeur initiale. Modification du traitement : • Poursuivre le traitement par Enhertu. Intensité : FEVG de 40% à 45% et diminution absolue de $< 10\%$ par rapport à la valeur initiale. Modification du traitement : Poursuivre le traitement par Enhertu. • Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines. Intensité : FEVG de 40 % à 45 % et diminution absolue de 10 % à 20 % par rapport à la valeur initiale. Modification du traitement : • 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. Intensité : FEVG < 40 % ou diminution absolue > 20 % par rapport à la valeur initiale. Modification du traitement : 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. Intensité: Insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique. Modification du traitement: Arrêter définitivement le traitement par Enhertu. Les grades de toxicité sont définis selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables du National Cancer Institute version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

Oubli ou retard de dose En cas d'oubli ou de retard d'une dose programmée, la dose doit être administrée le plus tôt possible sans attendre le prochain cycle planifié. Le calendrier d'administration doit être ajusté afin de maintenir un intervalle de trois semaines entre les perfusions. La perfusion doit être administrée à la dose et au débit tolérés par le patient lors de la perfusion la plus récente. Populations particulière 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). 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. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée lors de l'inclusion traités par Enhertu 6,4 mg/kg, il a été observé une incidence plus élevée d'effets indésirables graves que chez les patients ayant une fonction rénale normale. 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. 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 données limitées ; par conséquent, ces patients doivent être étroitement surveillés. 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.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients : L-histidine, Chlorhydrate de L-histidine monohydraté, Saccharose, Polysorbate 80 (E 433).

EFFETS INDESIRABLES

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 = 2 335) pour différents types de tumeurs dans les études cliniques. La durée de traitement médiane dans cette population globale était de 9,0 mois (plage : 0,7 à 45,1 mois). Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées (71,1 %), fatigue (55,3 %), vomissements (37,3 %), alopecie (36,1 %), anémie (35,9 %), neutropénie (35,1 %), constipation (31,7 %), appétit diminué (30,6 %), diarrhée (30,1 %), transaminases augmentées (26,6 %), douleur musculosquelettique (23,6 %), thrombopénie (23,1 %) et leucopénie (21,5 %). 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 (18,0 %), anémie (10,5 %), fatigue (7,8 %), leucopénie (6,0 %), thrombopénie (5,4 %), nausées (4,9 %), lymphopénie (3,9 %), hypokaliémie (3,8 %), transaminases augmentées (3,5 %), diarrhée (2,5 %), vomissements (2,4 %), appétit diminué (1,8 %), pneumonie (1,3 %) et fraction d'éjection diminuée (1,0 %). Des effets indésirables de grade 5 sont survenus chez 1,4 % des patients, dont une

PID/pneumopathie inflammatoire chez 1,1 % des patients. Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 32,6 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement étaient : neutropénie (12,4 %), fatigue (4,7 %), anémie (4,6 %), leucopénie (3,2 %), infection des voies aériennes supérieures (3,0 %), PID/pneumopathie inflammatoire (2,6 %), thrombopénie (2,4 %) et pneumonie (2,0 %). Des réductions de dose ont été rapportées chez 20,3 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : fatigue (5,1 %), nausées (4,8 %) neutropénie (3,5 %) et thrombopénie (2,3 %). Le traitement par Enhertu a été arrêté en raison d'un effet indésirable chez 11,7 % des patients. La pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement (8,4 %).

Enhertu 6,4 mg/kg : La population globale d'analyse de la sécurité était composée des patients ayant reçu au moins une dose d'Enhertu 6,4 mg/kg (n = 1133) pour différents types de tumeurs dans les études cliniques. La durée de traitement médiane dans cette population globale était de 5,1 mois (plage : 0,4 à 41,0 mois). Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées (64,3 %), fatigue (57,3 %), anémie (47,9 %), appétit diminué (46,8%), neutropénie (45,9 %), vomissements (34,7 %), diarrhée (33,0 %), alopecie (29,0 %), constipation (28,2 %) et transaminases augmentées (26,4 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 des Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute étaient : neutropénie (28,4 %), anémie (22,8 %), leucopénie (12,3 %), thrombopénie (10,8 %), fatigue (8,6 %), hypokaliémie (5,8%), pancytopenie (5,6%), nausées (5,6 %), lymphopénie (5,5%), appétit diminué (5,3 %), transaminases augmentées (3,6 %), pneumonie (3,0 %), neutropénie fébrile (2,6 %), vomissements (2,6 %), diarrhée (1,9 %), poids diminué (1,7 %), douleurs abdominales (1,5%), phosphatase alcaline sanguine augmentée (1,2 %), bilirubine sanguine augmentée (1,2%), pneumopathie interstitielle diffuse (PID, 1,1 %) et fraction d'éjection diminuée (1,1 %). Des effets indésirables de grade 5 sont survenus chez 2,2 % of patients, dont une PID chez 1,6 % des patients. Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 40,7 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement étaient : neutropénie (14,7%), anémie (8,5 %), fatigue (6,0 %), PID (4,7 %), leucopénie (3,9 %), pneumonie (3,3%), thrombopénie (3,2%), appétit diminué (2,7 %), infection des voies aériennes supérieures (2,6 %). Des réductions de dose ont été rapportées chez 29,1 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : fatigue (8,4 %), neutropénie (6,4 %), nausées (5,6 %), appétit diminué (4,1 %) et thrombopénie (3,8 %). Le traitement par Enhertu a été arrêté en raison d'un effet indésirable chez 13,8 % des patients. La pneumopathie interstitielle diffuse était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement (10,1 %). Chez les patients présentant un cancer de l'estomac traités par Enhertu 6,4 mg/kg (n = 546), 19,2 % ont reçu une transfusion dans les 28 jours suivant l'apparition d'une anémie ou d'une thrombopénie. Les transfusions étaient administrées principalement pour une anémie. Les effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu au moins une dose d'Enhertu dans les études cliniques sont présentés ci-dessous. 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.

Effets indésirables rapportés chez les patients traités par le trastuzumab déruxtécan 5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs :

Infections et infestations : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Infection des voies aériennes supérieures (inclut grippe, syndrome grippal, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite, rhinite, laryngite et infection des voies respiratoires supérieures); *Fréquent* (6,4 mg/kg et 5,4 mg/kg) : Pneumonie.

Affections hématologiques et du système lymphatique : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Anémie (inclut pour 5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg anémie, hémoglobine diminuée, hémocrite diminué et globules rouges diminués ; inclut pour 5,4 mg/kg hémocrite diminué.), Neutropénie (inclut neutropénie et neutrophiles diminués), Thrombopénie (inclut thrombopénie et numération plaquettaire diminuée), Leucopénie (inclut leucopénie et globules blancs diminués) ; *Fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Neutropénie fébrile, Pancytopenie (pancytopenie était définie par la présence des trois critères suivants chez un patient : taux d'hémoglobine < 100 g/L et grade CTCAE ≥ 2 , taux de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9$ /L et grade CTCAE ≥ 1 et taux de plaquettes $< 100 \times 10^9$ /L sans grade CTCAE manquant, selon les résultats des analyses des échantillons prélevés à la même date et/ou selon les critères relatifs au terme préférentiel « pancytopenie ») ; *Fréquent* (5,4 mg/kg) : Lymphopénie (inclut lymphopénie et

numération de lymphocytes diminuée). Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Appétit diminué, Hypokaliémie (inclut hypokaliémie et potassium sanguin diminué); *Fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Déshydratation. Affections du système nerveux : *Très fréquent* (5,4 mg/kg) : Céphalée (inclut pour 5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg céphalées et migraine ; inclut pour 5,4 mg/kg céphalée d'origine sinusienne) ; *Fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Dysgueusie, Sensations vertigineuses. *Fréquent* (6,4 mg/kg) : Céphalée (inclut pour 5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg céphalées et migraine ; inclut pour 5,4 mg/kg céphalée d'origine sinusienne). Affections oculaires : *Fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Vision trouble (inclut vision trouble et défauts visuels.) et Sécheresse oculaire. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Pneumopathie interstitielle diffuse (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), broncheectasie (n = 1), progression de la maladie (n = 1), pneumopathie d'hypersensibilité (n = 1), pneumonie interstitielle idiopathique (n = 1), pneumopathie interstitielle diffuse (n = 109), infection des voies respiratoires inférieures (n = 1), trouble pulmonaire (n = 1), infiltration pulmonaire (n = 1), opacité pulmonaire (n = 4), lymphangite (n = 1), pneumonie organisée (n = 9), pneumonie (n = 9), pneumonie bactérienne (n = 2), pneumonie fongique (n = 1), pneumopathie inflammatoire (n = 136), fibrose pulmonaire (n = 2), masse pulmonaire (n = 1), toxicité pulmonaire (n = 3), pneumopathie radique (n = 4), insuffisance respiratoire (n = 5). Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut les événements ayant été évalués comme constituant une PID : alvéolite (n = 1), pneumopathie interstitielle diffuse (n = 68), opacité pulmonaire (n = 2), pneumonie organisée (n = 4), pneumonie (n = 1), pneumopathie inflammatoire (n = 98), toxicité pulmonaire (n = 1), pneumopathie radique (n = 1) et insuffisance respiratoire (n = 5), Toux; *Fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Dyspnée, Épistaxis. Affections gastro-intestinales : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Nausées, Vomissements, Diarrhée, Constipation, Douleur abdominale (inclut gêne abdominale, douleurs gastro-intestinales, douleurs abdominales, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute), Stomatite (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. Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut stomatite, ulcère aphteux et ulcération buccale) ; *Très fréquent* (5,4 mg/kg) et *Fréquent* (6,4 mg/kg) : Dyspepsie ; *Fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Distension abdominale, Flatulences, Gastrite. Affections hépatobiliaires : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Transaminases augmentées (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). Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Alopécie ; *Fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Eruption cutanée (Dans le traitement de 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. Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme inclut éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse et éruption cutanée prurigineuse), Prurit, Hyperpigmentation cutanée (Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg inclut hyperpigmentation cutanée et trouble de la pigmentation ; Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg inclut la modification de la couleur de la peau). Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Douleur musculosquelettique (inclut dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, contractures musculaires, douleur osseuse, cervicalgie, douleur musculosquelettique du thorax et gêne dans un membre). Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Fatigue (inclut asthénie, fatigue, malaise et léthargie), Pyrexie ; *Fréquent* (5,4 mg/kg) et *Très fréquent* (6,4 mg/kg) : Œdème périphérique. Investigations : *Très fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Poids diminué, Fraction d'éjection diminuée (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 = 312) et/ou les termes préférentiels fraction d'éjection diminuée (n = 99), insuffisance cardiaque (n = 5), insuffisance cardiaque aiguë (n = 1), insuffisance cardiaque chronique (n = 1), insuffisance cardiaque congestive (n = 1) et dysfonction ventriculaire gauche (n = 3). Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, le terme « diminution de la fraction d'éjection » inclut les paramètres paracliniques

de diminution de la FEVG (n = 125) et/ou les termes préférentiels fraction d'éjection diminuée (n = 20) et dysfonction ventriculaire gauche (n = 1), insuffisance cardiaque (n = 2), insuffisance cardiaque aiguë (n = 1) et insuffisance cardiaque congestive (n = 1)) ; *Fréquent* (5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg) : Phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine sanguine augmentée (Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg inclut bilirubine sanguine augmentée, hyperbilirubinémie et bilirubine conjuguée augmentée ; Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 5,4 mg/kg inclut bilirubine non conjuguée augmentée), créatine sanguine augmentée. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : *Fréquent* (5,4 mg/kg) et *Peu fréquent* (6,4 mg/kg): Réactions liées à la perfusion (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 = 23) et hypersensibilité (n = 2). Dans le traitement de tous les types de tumeurs à la dose de 6,4 mg/kg, les cas de réactions liées à la perfusion incluent réaction liée à la perfusion (n = 6) et hypersensibilité (n = 1). Tous les cas de réactions liées à la perfusion étaient de grades 1 et 2). 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 = 2 335), des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID), pneumopathie inflammatoire, pneumonie organisée et pneumopathie interstitielle aiguë ont été observés par les investigateurs chez 13,3 % des patients. La PID/pneumopathie inflammatoire a été confirmée par revue indépendante chez 12,2 % des patients, elle a entraîné l'arrêt du traitement chez 8,4 % des patients et l'interruption du traitement chez 2,6 % des patients. Dans la majorité des cas, la PID/pneumopathie inflammatoire était de grade 1 (2,9 %) ou de grade 2 (7,5 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 0,7 % des patients et un cas de grade 4 a été rapporté. Des événements de grade 5 (d'issue fatale) sont survenus chez 1,1 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 5,5 mois (plage : -0,3 à 31,5 mois) en incluant une PID préexistante confirmée par revue indépendante chez deux patients. Après un suivi médian de 280 jours, il n'a pas été observé de récupération chez 30,8 % des patients présentant une PID/pneumopathie inflammatoire confirmée par revue indépendante. Chez les patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 1 133), une PID, une pneumopathie inflammatoire, une pneumonie organisée et une pneumonie interstitielle aiguë ont été signalées par l'investigateur chez 16,9 % des patients. La PID/pneumopathie inflammatoire a été confirmée par revue indépendante chez 15,4 % des patients, elle a entraîné l'arrêt du traitement chez 10,1 % des patients et l'interruption du traitement chez 4,7 % des patients. Dans la majorité des cas, la PID/pneumopathie inflammatoire était de grade 1 (4,1 %) ou de grade 2 (8,6 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 1,1 % des patients et un cas de grade 4 est survenu. Des événements de grade 5 (d'issue fatale) sont survenus chez 1,6 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 4,1 mois (plage : -0,5 à 21,0 mois) en incluant une PID préexistante confirmée par revue indépendante chez deux patients. Après un suivi médian de 251 jours, il n'a pas été observé de récupération chez 37,4 % des patients présentant une PID/pneumopathie inflammatoire confirmée par revue indépendante. *Neutropénie* : Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 2 335), une neutropénie a été rapportée chez 35,1 % des patients et les événements étaient de grade 3 ou 4 chez 18,0 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 42 jours (plage : 1 jour à 31,9 mois) et la durée médiane du premier événement était de 21 jours (plage : 1 jour à 17,1 mois). Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 1,0 % des patients et < 0,1 % des cas ont été de grade 5. Chez les patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 1 133), une neutropénie a été rapportée chez 45,9 % des patients et les événements étaient de grade 3 ou 4 chez 28,4 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 16 jours (plage : 1 jour à 24,8 mois) et la durée médiane du premier événement était de 9 jours (plage : 1 jour à 17,2 mois). Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 2,6 % des patients et 0,1 % des cas ont été de grade 5. *Dysfonction ventriculaire gauche* : Chez les patients traités par Enhertu 5,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 2 335), une diminution de la FEVG a été rapportée chez 108 patients (4,6 %), dont 14 cas de grade 1 (0,6 %), 80 cas de grade 2 (3,4 %), 13 cas de grade 3 (0,6 %) 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 296/2 075 (14,3 %) pour les événements de grade 2 et de 15/2 075 (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. La dysfonction ventriculaire gauche a entraîné l'interruption du traitement chez 1,2 % des patients (27/2 335). Le délai médian d'apparition de la diminution de la FEVG de grade le plus élevé était de 4,8 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 6,3 mois. Chez les patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 1 133), une diminution de la FEVG a été rapportée chez 23 patients (2,0 %), dont 1 cas de grade 1 (0,1 %), 16 cas de grade 2 (1,4 %) et 6 cas de grade 3 (0,45 %). La fréquence observée de diminution de la FEVG sur la base des paramètres paracliniques (échocardiographie ou ventriculographie isotopique) était de 114/953 (12,0 %) pour les événements de grade 2 et de 11/953 (1,2 %) pour les événements de grade 3. La dysfonction ventriculaire gauche a entraîné l'interruption du traitement chez 6/1 133 des patients (0,5 %). Le délai médian d'apparition de la diminution de la FEVG de grade le plus élevé était de 5,5 mois et le délai médian de récupération (FEVG \geq 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 = 2 335), des réactions à la perfusion ont été rapportées chez 25 patients (1,1 %), la majorité des cas étant de grade 1 ou de grade 2. Cinq événements (0,2 %) de réaction à la perfusion ont entraîné l'interruption du traitement et un événement (< 0,1 %) a entraîné l'arrêt du traitement. Chez les patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques (n = 1133), des réactions à la perfusion ont été rapportées chez 7 patients (0,6 %), tous les cas étant de grade 1 ou de grade 2. Il n'a pas été rapporté d'événements de grade 3. Un événement (0,1 %) de réaction à la perfusion a entraîné l'interruption du traitement et aucun événement n'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 évaluable (70/3 124) avaient développé des anticorps contre le trastuzumab déruxécane après le traitement par Enhertu. L'incidence d'anticorps neutralisants dirigés contre le trastuzumab déruxécane 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 = 2 335), 28,9 % étaient âgés de 65 ans et plus et 6,3 % 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 (48,4 %) par rapport aux patients de moins de 65 ans (43,2 %), 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 2,4 % chez les patients âgés de 65 ans et plus et de 1 % chez les patients âgés de moins de 65 ans. Sur les 1 133 patients traités par Enhertu 6,4 mg/kg pour différents types de tumeurs dans les études cliniques, 39,6 % étaient âgés de 65 ans et plus et 7,9 % étaient âgés de 75 ans et plus. L'incidence d'effets indésirables de grades 3 et 4 observée chez les patients âgés de 65 ans et plus était de 60,8 % contre 61,1 % chez les patients plus jeunes. Il a été observé une incidence supérieure d'effets indésirables de grades 3 et 4 chez les patients âgés de 75 ans et plus (64,7 %) par rapport aux patients de moins de 75 ans (60,7 %). Chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'incidence d'effets indésirables graves (34,4 %) et d'événements d'issue fatale (4,4 %) était plus élevée que chez les patients de moins de 75 ans (21,2 % et 1,6 %). Les données permettant d'établir la sécurité chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

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 \geq 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 après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

MODE DE DELIVRANCE : Prescription médicale.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne

NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1508/001

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 21 Novembre 2025

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