

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

 ENHERTU®

trastuzumab déruxtécan pour injection

Poudre pour reconstitution d'un concentré à diluer pour perfusion, 100 mg, perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Antinéoplasique (L01FD04)

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) en monothérapie, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) positif inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu un traitement par le trastuzumab emtansine (T-DM1),

a reçu l'autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats d'études permettant de vérifier son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour obtenir de plus amples renseignements sur ENHERTU, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) en monothérapie, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu au moins un traitement anti-HER2 soit pour une maladie métastatique, soit comme traitement néoadjuvant ou adjuvant avec une récurrence de la maladie pendant ce traitement ou dans les 6 mois suivant la fin de ce dernier, et
- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif à l'ISH) inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu au moins une chimiothérapie pour une maladie métastatique ou qui ont présenté une récurrence de la maladie pendant une chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement,

a reçu l'autorisation de mise en marché sans conditions.

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road, bureau 5000  
Mississauga (Ontario)  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

Date de l'autorisation initiale :  
15 avril 2021

Date de révision :  
10 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 274652

© AstraZeneca Canada Inc. 2024

ENHERTU<sup>®</sup> est une marque déposée de Daiichi Sankyo Company, Limited, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

### **Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débiliteuse. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bienfaits/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires/fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	01-2023
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	01-2023
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	01-2023
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	01-2023
7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire	01-2023
7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique	01-2023
7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire	01-2023
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	06-2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	01-2023

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b>	<b>4</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>4</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>6</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>6</b>
1.1 Enfants	6
1.2 Personnes âgées	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>7</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b>	<b>7</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	8
4.3 Reconstitution	12
4.4 Administration	13
4.5 Dose oubliée	13
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>13</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>	<b>13</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>14</b>
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>17</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	19

	8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	28
	8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	28
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>32</b>
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	32
	9.5 Interactions médicament-aliment .....	32
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	32
	9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	32
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>32</b>
	10.1 Mode d'action .....	32
	10.2 Pharmacodynamie.....	33
	10.3 Pharmacocinétique.....	33
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>36</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>36</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>37</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>37</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>38</b>
	14.1 Études cliniques par indication .....	38
	Cancer du sein HER2 positif après au moins un traitement anti-HER2 antérieur....	38
	Cancer du sein HER2 positif après un traitement par le trastuzumab emtansine....	41
	Cancer du sein à faible expression HER2 .....	43
	14.3 Immunogénicité .....	48
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>48</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>48</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>	<b>50</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

#### Cancer du sein HER2 positif

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan pour injection) en monothérapie est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) positif inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu au moins un traitement anti-HER2
  - soit pour une maladie métastatique,
  - soit comme traitement néoadjuvant ou adjuvant avec une récurrence de la maladie pendant ce traitement ou dans les 6 mois suivant la fin de ce dernier;
- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu un traitement par le trastuzumab emtansine (T-DM1).

Cette indication est autorisée en fonction du taux de réponse tumorale et de la durée de la réponse. Aucune amélioration de la survie n'a été établie. Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

#### Cancer du sein à faible expression de HER2

ENHERTU en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif à l'ISH) inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu au moins une chimiothérapie pour une maladie métastatique ou qui ont présenté une récurrence de la maladie pendant une chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement.

Les patients atteints d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) doivent avoir reçu au moins une endocrinothérapie et ne plus être considérés admissibles à ce type de traitement.

#### 1.1 Enfants

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de l'efficacité n'a été observée entre les patients de  $\geq 65$  ans et ceux de moins de 65 ans. Les données probantes tirées d'études cliniques portent à croire que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences au niveau de l'innocuité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

## 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

### Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de pneumopathie interstitielle et de pneumonite, dont certains ont été mortels, ont été signalés avec ENHERTU (trastuzumab déruxtécan). Lors des essais cliniques, les cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés plus fréquemment chez les personnes présentant une insuffisance rénale modérée. Demeurer à l'affût des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, fièvre et autres symptômes respiratoires qui apparaissent ou s'aggravent, et les évaluer sans tarder. Cesser définitivement le traitement par ENHERTU chez tous les patients présentant une pneumopathie interstitielle/pneumonite de grade 2 ou plus. Informer les patients du risque et les aviser qu'il faut signaler immédiatement les symptômes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Toxicité embryofœtale : L'exposition à ENHERTU pendant la grossesse peut nuire au fœtus. Informer les patients de ces risques et de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive efficace (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, [7.1 Populations particulières](#)).
- Il y a un risque d'erreurs de médication entre ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) et le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine (T-DM1). Voir [4.1 Considérations posologiques](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Il y a un risque d'erreurs de médication entre ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) et le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine (T-DM1). Afin de prévenir des erreurs liées au produit médicamenteux, il est important de vérifier l'étiquette des fioles pour s'assurer que le produit médicamenteux préparé et administré est bien ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) et non du trastuzumab ou du trastuzumab emtansine (T-DM1).

### Cancer du sein HER2 positif

ENHERTU doit seulement être utilisé chez les patients chez qui la présence d'un cancer HER2 positif est documentée (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

## Cancer du sein à faible expression de HER2

ENHERTU ne doit être administré qu'aux patients chez qui la présence d'un cancer à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'immunohistochimie [IHC] ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif au test d'hybridation *in situ* [ISH]) est documentée par des méthodes d'analyse validées (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

### Traitement préalable

ENHERTU est un médicament émétisant, qui provoque notamment des nausées et/ou des vomissements tardifs (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Avant l'administration de chaque dose d'ENHERTU, les patients doivent recevoir un schéma associant deux ou trois produits médicinaux (p. ex. de la dexaméthasone en association avec un antagoniste des récepteurs 5-HT3 et/ou avec un antagoniste des récepteurs NK1 et d'autres produits médicinaux, si indiqués) pour prévenir les nausées et les vomissements provoqués par la chimiothérapie, conformément aux lignes directrices de l'établissement.

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

### Posologie recommandée

La dose recommandée d'ENHERTU est de 5,4 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. **Ne pas remplacer ENHERTU par le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.**

La première dose d'ENHERTU doit être administrée par perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées en 30 minutes.

Il faut réduire le débit de perfusion d'ENHERTU ou suspendre la perfusion si des symptômes liés à la perfusion apparaissent. On doit cesser définitivement le traitement par ENHERTU en présence de réactions graves liées à la perfusion.

### Ajustement posologique

Les effets indésirables peuvent exiger l'interruption temporaire du traitement, la réduction de la dose ou l'abandon du traitement par ENHERTU, conformément aux directives présentées au [tableau 1](#) et au [tableau 2](#).

**Après avoir été réduite, la dose d'ENHERTU ne doit pas être augmentée.**

Tableau 1 – Schéma de réduction de la dose

Réduction de la dose (dose initiale de 5,4 mg/kg)	Dose à administrer
Première réduction de la dose	4,4 mg/kg
Deuxième réduction de la dose	3,2 mg/kg
Nécessité de réduire la dose davantage	Cesser le traitement



**Tableau 2 – Modifications de la dose en cas d'effets indésirables**

Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification du traitement
Pneumopathie interstitielle/pneumonite	Pneumopathie interstitielle/pneumonite asymptomatiques (Grade 1)	<p>Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à la disparition de cet effet (grade 0), puis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si le cas est résolu dans les 28 jours ou moins à compter de la date d'apparition, reprendre à la même dose.</li> <li>• Si le cas est résolu plus de 28 jours après la date d'apparition, réduire la dose d'un niveau (voir le <a href="#">tableau 1</a>).</li> <li>• Envisager un traitement par corticostéroïde dès qu'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</li> </ul>
	Pneumopathie interstitielle/pneumonite symptomatiques (Grade 2 ou plus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesser définitivement le traitement par ENHERTU.</li> <li>• Entreprendre immédiatement un traitement par corticostéroïde dès qu'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</li> </ul>
Neutropénie	Grade 3 (inférieur à $1,0-0,5 \times 10^9/L$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à ce que cet effet revienne à un grade de 2 ou moins, puis reprendre le traitement à la même dose.</li> </ul>
	Grade 4 (inférieur à $0,5 \times 10^9/L$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à ce</li> </ul>

Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification du traitement
		<p>que cet effet revienne à un grade de 2 ou moins.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Réduire la dose d'un palier (voir le <a href="#">tableau 1</a>).</li> </ul>
Neutropénie fébrile	Nombre absolu de neutrophiles < 1 x 10 <sup>9</sup> /L et température > 38,3 °C ou température ≥ 38 °C pendant plus d'une heure	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à la résolution de l'effet.</li> <li>Réduire la dose d'un palier (voir le <a href="#">tableau 1</a>).</li> </ul>
Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)	FEVG > 45 % et baisse absolue de 10 à 20 % de la FEVG initiale	
	FEVG de 40 à 45 %	<p>Et baisse absolue &lt; 10 % de la FEVG initiale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuivre le traitement avec ENHERTU.</li> <li>Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.</li> </ul>
		<p>Et baisse absolue de 10 à 20 % de la FEVG initiale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement par ENHERTU.</li> <li>Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.</li> <li>Si la FEVG ne remonte pas pour se situer à moins de 10 % près de sa valeur initiale, cesser définitivement le traitement par ENHERTU.</li> <li>Si la FEVG remonte et se situe à moins de 10 % près de sa valeur initiale, reprendre le traitement par ENHERTU à la même dose.</li> </ul>
	FEVG < 40 % ou baisse absolue > 20 % de la FEVG initiale	

Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification du traitement
		mesure initiale, cesser définitivement le traitement par ENHERTU.
	Insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesser définitivement le traitement par ENHERTU.</li> </ul>

<sup>a</sup>Grades des effets toxiques conformes à la version 5.0 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI).

## Populations particulières

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies étant donné que le cancer du sein métastatique ne pourrait pas constituer une indication d'emploi dans cette population.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucun ajustement posologique d'ENHERTU n'est requis chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est requis au départ en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CICr] ≥ 60 et < 90 mL/min) ou modérée (CICr ≥ 30 et < 60 mL/min). Une fréquence plus élevée de manifestations indésirables entraînant l'arrêt du traitement (y compris la pneumopathie interstitielle) a été observée en présence d'insuffisance rénale modérée. Il faut surveiller étroitement l'apparition de manifestations indésirables, y compris la pneumopathie interstitielle et la pneumonite, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Appareil respiratoire](#)). Les données sont limitées sur l'emploi d'ENHERTU en présence d'insuffisance rénale grave.

**Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est requis au départ en présence d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ la limite supérieure de la normale [LSN] et tout taux d'aspartate aminotransférase [ASAT] > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN et tout taux d'ASAT). Il n'y a pas suffisamment de données pour formuler une recommandation concernant un ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT) compte tenu du faible nombre de personnes ayant pris part aux études cliniques sur ENHERTU. En présence d'une insuffisance hépatique modérée, il faut surveiller étroitement les effets toxiques accrus liés à l'inhibiteur de topoisomérase, en raison d'une exposition potentiellement accrue. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi d'ENHERTU en présence d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale > 3 à 10 fois la LSN et tout taux d'ASAT).

### 4.3 Reconstitution

- Reconstituer immédiatement avant la dilution.
- L'administration de la dose entière peut exiger plus d'une fiole. Calculer la dose (mg), le volume total de solution reconstituée nécessaire et le nombre de fioles d'ENHERTU qu'il faut.
- Reconstituer le contenu de chaque fiole de 100 mg en injectant lentement 5 mL d'eau stérile pour injection au moyen d'une seringue stérile dans chacune des fioles afin d'obtenir une concentration finale de 20 mg/mL.
- Faire tourner la fiole délicatement jusqu'à la dissolution complète de son contenu. Ne pas agiter.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée doit être réfrigérée à une température de 2 à 8 °C pendant une période maximale de 24 heures, à l'abri de la lumière, après sa reconstitution. Ne pas congeler (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).
- Le produit ne contient pas d'agent de conservation. Jeter toute portion inutilisée après 24 heures de réfrigération.

Tableau 3 – Reconstitution

Format de la fiole	Volume de diluant ajouté à la fiole	Volume prélevable approximatif	Concentration nominale par mL
100 mg	5 mL	5 mL	20 mg/mL

#### Instructions pour la dilution

Calcul du volume de solution d'ENHERTU reconstituée (mL) à diluer :

$$\text{Solution d'ENHERTU reconstituée (mL)} = \frac{\text{dose d'ENHERTU (mg/kg)} \times \text{poids corporel du patient (kg)}}{20 \text{ mg/mL}}$$

- Prélever le volume calculé de la (des) fiole(s) au moyen d'une seringue stérile. Examiner la solution reconstituée pour vérifier qu'elle ne contient pas de particules et n'a pas changé de couleur. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, a changé de couleur ou contient des particules visibles.
- Diluer le volume calculé de solution reconstituée dans un sac pour perfusion contenant 100 mL de solution de dextrose à 5 %. **NE PAS diluer dans une solution de chlorure de sodium.** L'utilisation de sacs pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (copolymère d'éthylène et de polypropylène) est recommandée.
- Retourner délicatement le sac de perfusion pour bien mélanger la solution. Ne pas agiter.
- Recouvrir le sac de perfusion pour protéger le médicament de la lumière.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée et diluée peut être conservée à la température ambiante jusqu'à 4 heures (incluant la préparation et la perfusion) ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à 24 heures, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).
- Jeter toute portion inutilisée restant dans la fiole.

#### 4.4 Administration

ENHERTU est administré par voie intraveineuse. ENHERTU doit être reconstitué et dilué par un professionnel de la santé et administré sous forme de perfusion intraveineuse. Administrer ENHERTU uniquement au moyen d'une tubulure de perfusion intraveineuse munie d'un filtre intégré à pores de 0,2 à 0,22 micron en polyéthersulfone ou en polysulfone. NE PAS administrer ENHERTU par injection intraveineuse rapide ou en bolus.

Si la solution pour perfusion reconstituée est réfrigérée (entre 2 et 8 °C), il est recommandé de la retirer du réfrigérateur pour la laisser tiédir à température ambiante, à l'abri de la lumière, avant son administration.

Ne pas mélanger ENHERTU à d'autres produits médicaux ni administrer d'autres produits médicaux par la même tubulure pour perfusion qu'ENHERTU.

Voir [12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT](#) pour des recommandations additionnelles.

#### 4.5 Dose oubliée

Si la perfusion d'une dose est retardée ou oubliée, il faut l'administrer dès que possible sans attendre le cycle suivant. Il faut ensuite corriger le calendrier d'administration afin de respecter l'intervalle de 3 semaines entre les perfusions. La dose administrée et le débit de perfusion doivent être ceux que le patient a bien tolérés la dernière fois.

### 5 SURDOSAGE

Il y a peu d'information concernant le surdosage avec le trastuzumab déruxtécan. Dans les études cliniques, la dose administrée la plus élevée était de 8,0 mg/kg. La fréquence des manifestations indésirables graves semblait être plus élevée chez les patients ayant reçu des doses plus élevées que la dose recommandée. En cas de surdosage, il faut surveiller l'état du patient et offrir les soins de soutien appropriés. Il n'y a pas d'antidote pour le trastuzumab déruxtécan.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre pour reconstitution d'un concentré à diluer pour perfusion/100 mg/fiole	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 et saccharose

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Appareil cardiovasculaire

#### Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été observée avec les traitements anti-HER2. Chez les 883 patients atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique qui ont reçu ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) à 5,4 mg/kg, 34 cas (3,9 %) de réduction de la FEVG sont survenus sous forme de manifestations indésirables, dont 26 (2,9 %) étaient de grade 2 et 4 (0,5 %) étaient de grade 3 (voir [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#)). On a également observé une réduction de la FEVG de grade 2 en lien avec les résultats anormaux aux examens de laboratoire (voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Aucune réduction de la FEVG à moins de 20 % n'a été signalée. Le traitement par ENHERTU n'a pas été étudié chez des patients qui avaient des antécédents de maladie cardiaque cliniquement significative ou une FEVG inférieure à 50 % avant de commencer à le recevoir.

La FEVG doit être évaluée avant le début du traitement par ENHERTU et à intervalles réguliers pendant le traitement, selon la situation clinique. La réduction de la FEVG doit être prise en charge par l'interruption du traitement. L'administration d'ENHERTU doit être cessée définitivement si une FEVG de moins de 40 % ou une réduction absolue de plus de 20 % de la FEVG par rapport à la valeur initiale est confirmée. L'administration d'ENHERTU doit être cessée définitivement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

ENHERTU pourrait nuire à la capacité de conduire des véhicules et à utiliser des machines. On a signalé des effets indésirables tels que la fatigue, les maux de tête et les étourdissements. Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

### Système sanguin et lymphatique

#### Neutropénie

Des cas de neutropénie, y compris de neutropénie fébrile, ont été signalés au cours des études cliniques sur ENHERTU. Chez les 883 patients atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique qui ont reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg, 318 (36,0 %) ont présenté une diminution du nombre de neutrophiles et 152 (17,2 %), une manifestation de grade 3 ou 4. Une neutropénie fébrile a été décelée chez 1,2 % des patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut vérifier l'hémogramme avant le début du traitement par ENHERTU, avant l'administration de chaque dose et lorsque la situation clinique l'exige. Selon la gravité de la neutropénie, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre l'administration d'ENHERTU (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **Systeme immunitaire**

### Réactions liées à la perfusion

Des cas de réactions liées à la perfusion, y compris un cas grave d'hypersensibilité, ont été rapportés dans les études cliniques sur ENHERTU (voir [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#)). ENHERTU n'a pas fait l'objet d'études chez les patients ayant des antécédents de graves réactions d'hypersensibilité à d'autres anticorps monoclonaux.

Il faut surveiller l'apparition de réactions liées à la perfusion chez les patients. Selon la gravité de la réaction liée à la perfusion, il peut être nécessaire d'interrompre ou d'arrêter l'administration d'ENHERTU (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

### Fertilité

Aucune étude sur la fertilité chez les femmes et les hommes n'a été réalisée avec ENHERTU. D'après les résultats d'études de toxicité menées chez les animaux, ENHERTU pourrait altérer la fonction reproductrice et la fertilité chez les hommes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### Risque tératogène

ENHERTU peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il faut éviter l'exposition à ENHERTU chez la femme enceinte (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Chez les femmes capables de procréer, il faut vérifier s'il y a ou non une grossesse en cours avant d'instaurer le traitement par ENHERTU (voir [7.1 Populations particulières](#)).

Les patientes capables de procréer doivent être informées des risques pour le fœtus. Il faut conseiller aux patientes capables de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par ENHERTU et pendant au moins 7 mois après la dernière dose d'ENHERTU (voir [7.1 Populations particulières](#)).

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines capables de procréer doivent être informés d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par ENHERTU et pendant au moins 4 mois après la dernière dose d'ENHERTU.

On ignore si le trastuzumab déruxtécan ou ses métabolites sont sécrétés dans le liquide séminal. Avant de commencer le traitement, on devrait aviser les patients de sexe masculin de s'informer sur le stockage de sperme. Les patients de sexe masculin ne doivent pas faire congeler ou faire don de sperme pendant la période de traitement, et pendant au moins 4 mois après la dernière dose d'ENHERTU.

## **Appareil respiratoire**

### Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle et/ou de pneumonite ont été signalés avec ENHERTU (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des issues fatales ont été rapportées. Au cours des études cliniques, chez les 883 patients atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, 112 (12,7 %) ont eu une pneumopathie interstitielle, déterminée par un comité d'examen indépendant. La plupart des cas de pneumopathie

interstitielle étaient de grade 1 (3,2 %) ou de grade 2 (7,4 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 1,0 % des patients. Des cas de grade 5 sont survenus chez 1,1 % des patients. La médiane du temps écoulé avant la première apparition était de 5,5 mois (plage de 0,9 à 23,3). Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés plus fréquemment au départ chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr  $\geq$  30 et  $<$  60 mL/min) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), Pneumopathie interstitielle/pneumonite).

Il faut avertir les patients de signaler immédiatement une toux, une dyspnée, une fièvre et/ou tout symptôme respiratoire qui se déclare ou s'aggrave. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de pneumopathie interstitielle/pneumonite chez les patients. Il faut évaluer sans tarder les signes de pneumopathie interstitielle/pneumonite. En cas de pneumopathie interstitielle soupçonnée, l'évaluation doit se faire par radiographie. La consultation d'un pneumologue est à envisager. En cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite asymptomatique (de grade 1), envisager une corticothérapie (p. ex.  $>$  0,5 mg/kg/jour de prednisolone ou l'équivalent). Le traitement par ENHERTU doit être interrompu jusqu'au retour à un grade 0 et peut être repris selon les directives fournies au [tableau 2](#) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite symptomatique (de grade 2 ou plus), instaurer sans tarder une corticothérapie générale (p. ex.  $\geq$  1 mg/kg/jour de prednisolone ou l'équivalent) et la maintenir pendant au moins 14 jours, suivie d'une réduction graduelle de la dose pendant au moins 4 semaines. Le traitement par ENHERTU doit être cessé définitivement si une pneumopathie interstitielle/pneumonite symptomatique (de grade 2 ou plus) est diagnostiquée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ou les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave pourraient être exposés à un risque accru de pneumopathie interstitielle/pneumonite et doivent être surveillés de près (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

ENHERTU peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'ENHERTU chez les femmes enceintes. Toutefois, des rapports de pharmacovigilance indiquent que pendant la grossesse, l'emploi de trastuzumab, un antagoniste du récepteur HER2, a entraîné des cas d'oligoamnios se manifestant par une hypoplasie pulmonaire mortelle, des anomalies squelettiques et la mort néonatale. D'après les résultats obtenus chez les animaux et son mode d'action, l'inhibiteur de la topoïsomérase I qui entre dans la composition d'ENHERTU peut aussi causer des lésions embryofœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

ENHERTU ne doit pas être administré à des femmes enceintes, et les patientes doivent être informées des risques pour le fœtus avant de devenir enceintes. Si une patiente devient enceinte pendant le traitement par ENHERTU ou dans les 7 mois suivant l'administration de la dernière dose d'ENHERTU, elle doit immédiatement communiquer avec son médecin et doit être informée des risques pour le fœtus. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Santé sexuelle, Reproduction, Recommandations concernant le test de grossesse et la contraception.



### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'y a pas de données portant sur la présence d'ENHERTU dans le lait humain. Étant donné que l'IgG humain est excrété dans le lait humain, ENHERTU, un conjugué humanisé de type IgG1 au déruxtécán (voir [13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES](#)) pourrait être excrété dans le lait humain. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez les bébés nourris au sein, les femmes doivent cesser d'allaiter avant le début du traitement par ENHERTU. L'allaitement peut commencer 7 mois après la fin du traitement.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

### 7.1.4 Personnes âgées

Des 883 patients atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, 197 (22,3 %) avaient 65 ans ou plus et 32 (3,6 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale sur le plan de l'efficacité n'a été notée en fonction de l'âge dans les études cliniques. La fréquence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 observée chez les patients de 65 ans ou plus était similaire (50,3 %) à celle observée que chez les patients plus jeunes (42,0 %).

L'analyse pharmacocinétique de population indique que l'âge n'a pas d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab déruxtécán dans les populations étudiées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### Cancer du sein HER2 positif

##### Étude DESTINY-Breast03

L'innocuité d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) a été évaluée dans l'essai DESTINY-Breast03 chez 257 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique. Les principaux effets indésirables (fréquence  $\geq 20$  %) ont été les suivants : nausées, fatigue, vomissements, neutropénie, alopecie, constipation, anémie, hausse des transaminases, douleur musculosquelettique, leucopénie, diminution de l'appétit, diarrhée, thrombocytopénie, céphalées et douleurs abdominales. Les effets indésirables graves les plus fréquents ( $> 1$  %) ont été la pneumopathie interstitielle et les vomissements. Des décès liés aux effets indésirables sont survenus chez 0,8 % des patients, y compris la COVID-19 et une mort subite (un patient chacun).

Dans l'essai DESTINY-Breast03, des interruptions de dose en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 34,2 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence  $> 2$  %) entraîné une interruption du traitement ont été les suivants : neutropénie (16,7 %), leucopénie (5,1 %), thrombocytopénie (4,3 %), fatigue (4,3 %), anémie (3,5 %), nausées (3,1 %) et pneumopathie interstitielle (2,7 %). On a procédé à des réductions de dose chez 19,8 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose (fréquence  $> 2$  %) ont été les suivants : nausées

(6,2 %), neutropénie (3,5 %) et fatigue (3,1 %). L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables s'est produit chez 10,5 % des patients traités par ENHERTU. L'effet indésirable ayant entraîné le plus d'arrêts définitifs du traitement (fréquence > 2 %) a été la pneumopathie interstitielle (8,2 %).

### **Études DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101**

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée dans une analyse des données combinées de 234 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui avaient reçu au moins une dose d'ENHERTU à 5,4 mg/kg. Les principaux effets indésirables (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées, fatigue, vomissements, alopecie, constipation, diminution de l'appétit, anémie, diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée, toux, leucopénie, céphalées et diminution du nombre de plaquettes (tableau 6). Les effets indésirables ont été graves chez 20 % des patients recevant ENHERTU. Les effets indésirables graves signalés chez > 1 % des patients qui recevaient ENHERTU ont été une pneumopathie interstitielle, des vomissements, des nausées et une hypokaliémie. Des décès liés aux manifestations indésirables sont survenus chez 5,1 % des patients, y compris une pneumopathie interstitielle (2,6 %).

Des interruptions de dose en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 25 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence > 2 %) entraîné une interruption du traitement ont été les suivants : neutropénie (14,5 %), anémie (3,4 %), infection des voies respiratoires supérieures (3,0 %), leucopénie (3,0 %), pneumopathie interstitielle (2,6 %), thrombocytopénie (2,6 %) et fatigue (2,1 %). On a procédé à des réductions de dose chez 15 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose (fréquence > 2 %) ont été les suivants : fatigue (3,8 %), nausées (3,4 %) et neutropénie (3,4 %). L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables s'est produit chez 11 % des patients traités par ENHERTU. L'effet indésirable ayant entraîné le plus d'arrêts définitifs du traitement (fréquence > 2 %) a été la pneumopathie interstitielle (9,4 %).

### **Cancer du sein à faible expression de HER2**

#### **DESTINY-Breast04**

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée dans le cadre de l'essai DESTINY-Breast04 chez 371 patients atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif à l'ISH) inopérable ou métastatique. Les principaux effets indésirables (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées, fatigue, vomissements, alopecie, anémie, constipation, neutropénie, hausse des transaminases, diminution de l'appétit, diarrhée, douleur musculosquelettique, thrombocytopénie et leucopénie. Les effets indésirables graves les plus fréquents (fréquence > 1 %) ont été les suivants : pneumopathie interstitielle/pneumonite, dyspnée, douleur musculosquelettique, anémie, neutropénie fébrile, nausées, pyrexie et vomissements. Au total, 5 patients (1,3 %) ont présenté des effets indésirables ayant entraîné leur décès, soit 3 cas (0,8 %) attribués à une pneumopathie interstitielle et 1 cas chacun (0,3 %) de dyspnée et de neutropénie fébrile.

Des interruptions de dose en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 26 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence > 2 %) entraîné une interruption du traitement ont été les suivants : neutropénie (9,2 %), fatigue (5,1 %), anémie (4,6 %), leucopénie (3,5 %), pneumopathie interstitielle/pneumonite (3,0 %), hausse des transaminases (3,0 %) et hausse du taux sanguin de bilirubine (2,2 %). On a procédé à des réductions de dose chez 20 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant

le plus souvent entraîné une réduction de la dose (fréquence > 2 %) ont été les suivants : fatigue (4,6 %), nausées (4,6 %), thrombocytopénie (3,5 %) et neutropénie (3,0 %). L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables s'est produit chez 11 % des patients traités par ENHERTU. L'effet indésirable ayant entraîné le plus d'arrêts définitifs du traitement (fréquence > 2 %) a été la pneumopathie interstitielle/pneumonite (8,4 %).

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

### Cancer du sein HER2 positif

#### Étude DESTINY-Breast03

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée chez 257 patients atteints de cancer du sein HER2 positif inopérable et métastatique qui avaient reçu au moins une dose d'ENHERTU à 5,4 mg/kg au cours de l'essai DESTINY-Breast03. La durée médiane du traitement a été de 14,3 mois (plage : 0,7 à 29,8) dans le groupe sous ENHERTU et de 6,9 mois (plage : 0,7 à 25,1) dans le groupe sous trastuzumab emtansine. Les effets indésirables signalés au cours de l'étude sont présentés au [tableau 5](#).

**Tableau 5 – Effets indésirables fréquents (≥ 1 % de tous grades) signalés par les patients traités par ENHERTU dans l'essai DESTINY-Breast03**

Organe ou système	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 257		trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg N = 261	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)**	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)**
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>				
Neutropénie <sup>a</sup>	110 (42,8)	49 (19,1)	31 (11,9)	8 (3,1)
Anémie <sup>b</sup>	84 (32,7)	19 (7,4)	45 (17,2)	15 (5,7)
Leucopénie <sup>c</sup>	78 (30,4)	17 (6,6)	22 (8,4)	1 (0,4)
Thrombocytopénie <sup>d</sup>	66 (25,7)	19 (7,4)	139 (53,3)	67 (25,7)
Lymphopénie <sup>e</sup>	29 (11,3)	10 (3,9)	9 (3,4)	3 (1,1)
<b>Troubles cardiaques</b>				
Diminution de la fraction d'éjection	6 (2,3)	0	1 (0,4)	0
<b>Troubles oculaires</b>				
Vision trouble	9 (3,5)	0	3 (1,1)	0

<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	195 (75,9)	17 (6,6)	79 (30,3)	1 (0,4)
Vomissements	126 (49,0)	4 (1,6)	26 (10,0*)	2 (0,8)
Constipation	88 (34,2)	0	51 (19,5)	0
Diarrhée	75 (29,2)	3 (1,2)	18 (6,9)	1 (0,4)
Douleurs abdominales <sup>f</sup>	54 (21,0)	2 (0,8)	20 (7,7)	1 (0,4)
Stomatite <sup>g</sup>	51 (19,8)	2 (0,8)	14 (5,4)	0
Dyspepsie	29 (11,3)	0	16 (6,1)	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Fatigue <sup>h</sup>	127 (49,4)	15 (5,8)	91 (34,9)	2 (0,8)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Hausse des transaminases <sup>i</sup>	81 (31,5)	6 (2,3)	121 (46,4)	20 (7,7)
<b>Infections et infestations</b>				
Infections respiratoires <sup>j</sup>	56 (21,8)	2 (0,8)	32 (12,3)	3 (1,1)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>				
Réactions liées à la perfusion <sup>k</sup>	6 (2,3)	0	7 (2,7)	0
<b>Examens</b>				
Diminution du poids	43 (16,7)	3 (1,2)	16 (6,1)	1 (0,4)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	35 (13,6)	1 (0,4)	30 (11,5)	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Diminution de l'appétit	75 (29,2)	4 (1,6)	44 (16,9)	1 (0,4)
Hypokaliémie <sup>l</sup>	33 (12,8)	9 (3,5)	26 (10,0*)	2 (0,8)
Déshydratation	11 (4,3)	1 (0,4)	0	0
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Douleur musculosquelettique <sup>m</sup>	80 (31,1)	3 (1,2)	66 (25,3)	1 (0,4)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées <sup>n</sup>	56 (21,8)	1 (0,4)	42 (16,1)	0
Neuropathie périphérique <sup>o</sup>	33 (12,8)	1 (0,4)	37 (14,2)	1 (0,4)
Étourdissements	32 (12,5)	1 (0,4)	22 (8,4)	0
Dysgueusie	15 (5,8)	0	8 (3,1)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				

Épistaxis	29 (11,3)	0	42 (16,1)	1 (0,4)
Toux	27 (10,5)	1 (0,4)	26 (10,0*)	0
Pneumopathie interstitielle <sup>p</sup>	27 (10,5)	2 (0,8)	5 (1,9)	0
Dyspnée	21 (8,2)	1 (0,4)	13 (5,0)	0
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Alopécie	95 (37,0)	1 (0,4)	8 (3,1)	0
Prurit	21 (8,2)	0	18 (6,9)	1 (0,4)
Éruption cutanée <sup>q</sup>	20 (7,8)	0	27 (10,3)	0
Hyperpigmentation de la peau <sup>r</sup>	15 (5,8)	0	0	0

MedDRA = Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); TP = terme privilégié

\*Le nombre réel avant de l'arrondir = 9,96

\*\*Aucun effet indésirable de grade 5 n'a été signalé dans l'un ou l'autre des groupes

<sup>a</sup>Le terme groupé «neutropénie» comprend les TP neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

<sup>b</sup>Le terme groupé «anémie» comprend les TP anémie, diminution du taux d'hémoglobine et diminution du nombre de globules rouges.

<sup>c</sup>Le terme groupé «leucopénie» comprend les TP leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.

<sup>d</sup>Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend les TP thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes.

<sup>e</sup>Le terme groupé «lymphopénie» comprend les TP lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.

<sup>f</sup>Le terme groupé «douleurs abdominales» comprend les TP douleur abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

<sup>g</sup>Le terme groupé «stomatite» comprend les TP stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale et éruption de la muqueuse buccale.

<sup>h</sup>Le terme groupé «fatigue» comprend les TP fatigue, asthénie, malaise et léthargie.

<sup>i</sup>Le terme groupé «hausse des transaminases» comprend les TP hausse des transaminases, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, anomalie des épreuves de la fonction hépatique et dysfonctionnement hépatique.

<sup>j</sup>Le terme groupé «infection respiratoire» comprend les TP infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures et supérieures, pneumonie, grippe, maladie pseudogrippale, infection virale des voies respiratoires supérieures, bronchite et infection par le virus respiratoire syncytial.

<sup>k</sup>Le terme groupé «réactions liées à la perfusion» comprend les TP hypersensibilité et réactions liées à la perfusion.

<sup>l</sup>Le terme groupé «hypokaliémie» comprend les TP hypokaliémie et diminution du taux sanguin de potassium.

<sup>m</sup>Le terme groupé «douleur musculosquelettique» comprend les TP dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires, douleur osseuse, douleur au cou, douleur thoracique musculosquelettique et gêne dans les membres.

<sup>n</sup>Le terme groupé «céphalées» comprend les TP céphalées et migraines.

<sup>o</sup>Le terme groupé «neuropathie périphérique» comprend les TP neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensorielle et paresthésie.

<sup>p</sup>La pneumopathie interstitielle comprend les événements qui ont été jugés comme étant une pneumopathie interstitielle dans le cadre d'un traitement par ENHERTU : pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonie organisée, pneumonie et masse pulmonaire. Dans le cadre d'un traitement par le trastuzumab emtansine : pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonie organisée et embolie pulmonaire. Des événements de grade 1, de grade 2 et de grade 3 ont été signalés, respectivement, chez 2,7 %, 7,0 % et 0,8 % des patients du groupe sous ENHERTU. Aucun événement de pneumopathie

interstitielle de grade 4 ou de grade 5 lié au médicament n'a été signalé dans les deux groupes de traitement.

<sup>q</sup>Le terme groupé «éruption cutanée» comprend les TP éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse et éruption cutanée maculopapuleuse.

<sup>r</sup>Le terme groupé «hyperpigmentation de la peau» comprend les TP hyperpigmentation de la peau, changement de couleur de la peau et trouble de la pigmentation.

### Études DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée dans une analyse des données regroupées de 234 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui avaient reçu au moins une dose d'ENHERTU à 5,4 mg/kg au cours des études DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101 (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). La durée médiane du traitement a été de 9,8 mois (plage de 0,7 à 37,1). Le [tableau 6](#) présente la liste des effets indésirables du médicament et leur fréquence, sans égard à l'évaluation de la causalité par les chercheurs, rapportés chez cette population de patients.

**Tableau 6 – Effets indésirables fréquents (≥ 10 % de tous grades ou ≥ 2 % de grade 3 ou 4) signalés au cours des essais DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101**

Organe ou système <sup>a</sup>	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 234	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 (%) n (%)
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie <sup>b</sup>	79 (33,8)	21 (9,0)
Neutropénie <sup>c</sup>	76 (32,5)	44 (18,8)
Thrombocytopénie <sup>d</sup>	54 (23,1)	10 (4,3)
Leucopénie <sup>e</sup>	48 (20,5)	13 (5,6)
Lymphopénie <sup>f</sup>	26 (11,1)	12 (5,1)
<b>Troubles oculaires</b>		
Yeux secs	27 (11,5)	1 (0,4)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	187 (79,9)	16 (6,8)
Vomissements	114 (48,7)	10 (4,3)
Constipation	84 (35,9)	2 (0,9)
Diarrhée	72 (30,8)	6 (2,6)
Douleurs abdominales <sup>g</sup>	46 (19,7)	3 (1,3)

Organe ou système <sup>a</sup>	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 234	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 (%) n (%)
Stomatite <sup>h</sup>	35 (15,0)	2 (0,9)
Dyspepsie	33 (14,1)	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue <sup>i</sup>	141 (60,3)	15 (6,4)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>j</sup>	43 (18,4)	15 (6,4)
<b>Examens</b>		
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	35 (15,0)	2 (0,9)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	25 (10,7)	3 (1,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées <sup>k</sup>	47 (20,1)	0
Étourdissements	25 (10,7)	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Diminution de l'appétit	81 (34,6)	3 (1,3)
Hypokaliémie	30 (12,8)	8 (3,4)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	50 (21,4)	0
Dyspnée	34 (14,5)	4 (1,7)
Épistaxis	33 (14,1)	0
Pneumopathie interstitielle <sup>l</sup>	32 (13,7)	1 (0,4)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Alopécie	108 (46,2)	1 (0,4)

Organe ou système <sup>a</sup>	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 234	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 (%) n (%)
Éruption cutanée <sup>m</sup>	30 (12,8)	1 (0,4)

N = nombre de patients exposés; MedDRA = Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); TP = terme privilégié.

<sup>a</sup>Selon la version 20.1 du MedDRA; les manifestations ont été classées selon le NCI-CTCAE, version 4.03.

<sup>b</sup>Le terme groupé «anémie» comprend les TP anémie, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de globules rouges et diminution de l'hématocrite.

<sup>c</sup>Le terme groupé «neutropénie» comprend les TP neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

<sup>d</sup>Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend les TP thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes.

<sup>e</sup>Le terme groupé «leucopénie» comprend les TP leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.

<sup>f</sup>Le terme groupé «lymphopénie» comprend les TP lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.

<sup>g</sup>Le terme groupé «douleurs abdominales» comprend les TP gêne abdominale, douleur gastro-intestinale, douleur abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

<sup>h</sup>Le terme groupé «stomatite» comprend les TP stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale et vésication de la muqueuse buccale.

<sup>i</sup>Le terme groupé «fatigue» comprend les TP fatigue et asthénie.

<sup>j</sup>L'infection des voies respiratoires supérieures (terme groupé) comprend les TP infection des voies respiratoires supérieures, grippe et maladie pseudo-grippale.

<sup>k</sup>Le terme groupé «céphalées» comprend les TP céphalée, céphalée d'origine sinusale et migraine.

<sup>l</sup>La pneumopathie interstitielle comprend les manifestations qui ont été jugées comme étant une pneumopathie interstitielle : pneumonite, pneumopathie interstitielle, insuffisance respiratoire, pneumonie organisée, insuffisance respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire, lymphangite et alvéolite, et comprend 6 événements fatals (2,6 %).

<sup>m</sup>Le terme groupé «éruption cutanée» comprend les TP éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse et éruption cutanée maculopapuleuse.

## **Cancer du sein à faible expression de HER2**

### **DESTINY-Breast04**

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée dans le cadre de l'essai DESTINY-Breast04 chez 371 patients atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif à l'ISH) inopérable ou métastatique qui avaient reçu au moins une dose d'ENHERTU à 5,4 mg/kg au cours de l'étude DESTINY-Breast04. La durée médiane du traitement a été de 8,2 mois (plage de 0,2 à 33,3) dans le groupe sous ENHERTU et de 3,5 mois (plage de 0,3 à 17,6) dans le groupe sous chimiothérapie. Le [tableau 7](#) présente la liste des effets indésirables rapportés au cours de l'étude.



**Tableau 7 – Effets indésirables fréquents (≥ 1 % de tous grades) signalés chez les patients traités par ENHERTU au cours de l'essai DESTINY-Breast04**

Organe ou système	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 371		Chimiothérapie N = 172	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>				
Anémie <sup>a</sup>	143 (38,5)	38 (10,2)	47 (27,3)	9 (5,2)
Neutropénie <sup>b</sup>	126 (34,0)	52 (14,0)	90 (52,3)	71 (41,3)
Thrombocytopénie <sup>c</sup>	95 (25,6)	22 (5,9)	16 (9,3)	1 (0,6)
Leucopénie <sup>d</sup>	89 (24,0)	25 (6,7)	56 (32,6)	33 (19,2)
Lymphopénie <sup>e</sup>	32 (8,6)	20 (5,4)	13 (7,6)	6 (3,5)
Neutropénie fébrile	4 (1,1)	3 (0,8)	6 (3,5)	6 (3,5)
<b>Troubles cardiaques</b>				
Diminution de la fraction d'éjection	16 (4,3)	1 (0,3)	0	0
<b>Troubles oculaires</b>				
Vision trouble <sup>f</sup>	18 (4,9)	0	5 (2,9)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	282 (76,0)	17 (4,6)	52 (30,2)	0
Vomissements	150 (40,4)	6 (1,6)	23 (13,4)	0
Constipation	126 (34,0)	3 (0,8)	38 (22,1)	0
Diarrhée	100 (27,0)	5 (1,3)	38 (22,1)	3 (1,7)
Douleurs abdominales <sup>g</sup>	65 (17,5)	2 (0,5)	23 (13,4)	0
Stomatite <sup>h</sup>	49 (13,2)	1 (0,3)	19 (11,0)	1 (0,6)
Distension abdominale	20 (5,4)	0	5 (2,9)	1 (0,6)
Gastrite	10 (2,7)	1 (0,3)	1 (0,6)	0
Flatulence	9 (2,4)	0	0	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Fatigue <sup>i</sup>	199 (53,6)	32 (8,6)	83 (48,3)	8 (4,7)
Pyrexie	46 (12,4)	1 (0,3)	22 (12,8)	0
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Hausse des transaminases <sup>j</sup>	120 (32,3)	21 (5,7)	54 (31,4)	17 (9,9)

<b>Infections et infestations</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>k</sup>	51 (13,7)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<b>Examens</b>				
Diminution du poids	60 (16,2)	1 (0,3)	14 (8,1)	0
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	36 (9,7)	1 (0,3)	5 (2,9)	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Diminution de l'appétit	118 (31,8)	9 (2,4)	33 (19,2)	2 (1,2)
Hypokaliémie <sup>l</sup>	41 (11,1)	10 (2,7)	13 (7,6)	2 (1,2)
Déshydratation	7 (1,9)	1 (0,3)	2 (1,2)	0
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Douleur musculosquelettique <sup>m</sup>	99 (26,7)	5 (1,3)	45 (26,2)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées <sup>n</sup>	55 (14,8)	1 (0,3)	11 (6,4)	0
Neuropathie périphérique <sup>o</sup>	50 (13,5)	0	50 (29,1)	9 (5,2)
Étourdissements <sup>p</sup>	39 (10,5)	2 (0,5)	11 (6,4)	0
Dysgueusie	37 (10,0)	0	16 (9,3)	1 (0,6)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Pneumopathie interstitielle <sup>q</sup>	45 (12,1)	5 (1,3)	1 (0,6)	0
Épistaxis	39 (10,5)	0	2 (1,2)	0
Dyspnée	38 (10,2)	5 (1,3)	16 (9,3)	2 (1,2)
Toux	36 (9,7)	0	14 (8,1)	0
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Alopécie	147 (39,6)	0	57 (33,1)	0
Éruption cutanée <sup>f</sup>	40 (10,8)	0	15 (8,7)	1 (0,6)
Prurit	12 (3,2)	1 (0,3)	7 (4,1)	0
Hyperpigmentation de la peau <sup>s</sup>	10 (2,7)	0	1 (0,6)	0

CTCAE = critères communs de dénomination des effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 5.0; MedDRA = Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), version 24.0; TP = terme privilégié

<sup>a</sup>Le terme groupé «anémie» comprend les TP anémie, diminution du taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite et diminution du nombre de globules rouges.

<sup>b</sup>Le terme groupé «neutropénie» comprend les TP neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

<sup>c</sup>Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend les TP thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes.

- <sup>d</sup>Le terme groupé «leucopénie» comprend les TP leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.
- <sup>e</sup>Le terme groupé «lymphopénie» comprend les TP lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.
- <sup>f</sup>Le terme groupé «vision trouble» comprend les TP vision trouble et trouble visuel.
- <sup>g</sup>Le terme groupé «douleurs abdominales» comprend les TP douleur abdominale, gêne abdominale douleur gastro-intestinale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.
- <sup>h</sup>Le terme groupé «stomatite» comprend les TP stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, vésication de la muqueuse buccale et éruption de la muqueuse buccale.
- <sup>i</sup>Le terme groupé «fatigue» comprend les TP fatigue, asthénie, malaise et léthargie.
- <sup>j</sup>Le terme groupé «hausse des transaminases» comprend les TP hausse des transaminases, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, anomalie des épreuves de la fonction hépatique et dysfonctionnement hépatique.
- <sup>k</sup>Le terme groupé «infection des voies respiratoires supérieures» comprend les TP infection des voies respiratoires supérieures, grippe, maladie pseudogrippale, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite et rhinite.
- <sup>l</sup>Le terme groupé «hypokaliémie» comprend les TP hypokaliémie et diminution du taux sanguin de potassium.
- <sup>m</sup>Le terme groupé «douleur musculosquelettique» comprend les TP dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires, douleur osseuse, douleur au cou, douleur thoracique musculosquelettique et gêne dans les membres.
- <sup>n</sup>Le terme groupé «céphalées» comprend les TP céphalée, migraine et céphalée d'origine sinusale.
- <sup>o</sup>Le terme groupé «neuropathie périphérique» comprend les TP neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensorielle, neuropathie périphérique motrice, polyneuropathie, paresthésie, hypoesthésie, dysesthésie et névralgie.
- <sup>p</sup>Le terme groupé «étourdissements» comprend les TP étourdissements, vertiges orthostatiques et vertiges.
- <sup>q</sup>La pneumopathie interstitielle comprend les événements qui ont été jugés comme étant une pneumopathie interstitielle dans le cadre d'un traitement par ENHERTU : pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonie organisée, pneumonie et pneumonite radique. Des événements de grade 1, de grade 2 et de grade 3 ont été signalés, respectivement, chez 3,5 %, 6,5 % et 1,3 % des patients du groupe sous ENHERTU. Aucun événement de grade 4 n'a été signalé dans le groupe sous ENHERTU. Des événements de grade 5 qui ont été jugés comme étant une pneumopathie interstitielle liée au médicament ont été signalés chez 0,8 % des patients du groupe sous ENHERTU.
- <sup>r</sup>Le terme groupé «éruption cutanée» comprend les TP éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse et éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée maculeuse et éruption cutanée prurigineuse.
- <sup>s</sup>Le terme groupé «hyperpigmentation de la peau» comprend les TP hyperpigmentation de la peau, changement de couleur de la peau et trouble de la pigmentation.

## Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables

### Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des 883 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, 101 (11,4 %) présentaient une insuffisance rénale modérée au début du traitement, et une pneumopathie interstitielle a été signalée chez 28 (27,7 %) d'entre eux (grade 1 : 5,0 %; grade 2 : 18,8 %; grade 3 : 1,0 %; grade 5 : 3,0 %), comparativement à 48 (10,5 %) des patients ayant une fonction rénale normale (n = 456) et à 34 (10,7 %) de ceux atteints d'une insuffisance rénale légère (n = 319). Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ont été exclus des études cliniques.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

#### Cancer du sein HER2 positif

##### **Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés au cours de l'essai DESTINY-Breast03**

Un autre effet indésirable cliniquement pertinent a été signalé chez moins de 1 % des patients du groupe traité par ENHERTU :

*Troubles hématologiques et du système lymphatique* : neutropénie fébrile (0,8 %)

##### **Effets indésirables peu fréquents (< 10 %) observés au cours des essais DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101**

D'autres effets indésirables cliniquement pertinents ont été signalés chez moins de 10 % des patients :

*Troubles hématologiques et du système lymphatique* : neutropénie fébrile (1,7 %)

*Troubles cardiaques* : diminution de la fraction d'éjection (1,3 %)

*Infections et infestations* : sepsis (0,9 %)

*Lésions, intoxications et complications liées aux interventions* : réactions liées à la perfusion (2,6 %)

#### Cancer du sein à faible expression de HER2

##### **Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés au cours de l'essai DESTINY-Breast04**

D'autres effets indésirables cliniquement pertinents ont été signalés chez moins de 1 % des patients dans le groupe traité par ENHERTU :

*Lésions, intoxications et complications liées aux interventions* : réactions liées à la perfusion<sup>a</sup> (0,5 %)

<sup>a</sup>Le terme groupé «réactions liées à la perfusion» comprend les TP réactions au point d'injection et frissons.

### 8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

#### Cancer du sein HER2 positif

**Tableau 8 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patients de l'essai DESTINY-Breast03**

Paramètre de laboratoire	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 257		trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg N = 261	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Hématologie</b>				
Diminution du nombre de globules blancs	190 (73,9)	21 (8,2)	62 (23,9)	2 (0,8)

Paramètre de laboratoire	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 257		trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg N = 261	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Diminution du nombre de neutrophiles	179 (69,6)	45 (17,5)	77 (29,7)	6 (2,3)
Diminution du taux d'hémoglobine	164 (63,8)	17 (6,6)	99 (38,2)	16 (6,2)
Diminution du nombre de lymphocytes	142 (55,3)	37 (14,4)	59 (22,8)	10 (3,9)
Diminution du nombre de plaquettes	134 (52,1)	19 (7,4)	204 (78,8)	62 (23,9)
<b>Chimie</b>				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	173 (67,3)	2 (0,8)	215 (83,0)	14 (5,4)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	136 (52,9)	4 (1,6)	174 (67,2)	15 (5,8)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	126 (49,0)	2 (0,8)	118 (45,6)	2 (0,8)
Hypokaliémie	90 (35,0)	12 (4,7)	102 (39,4)	4 (1,5)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	52 (20,2)	0	36 (13,9)	0
Hausse de la créatininémie	40 (15,6)	2 (0,8)	21 (8,1)	1 (0,4)

Les pourcentages ont été calculés en utilisant le nombre de patients dont les résultats aux examens de laboratoire se sont aggravés par rapport aux résultats initiaux, et comme dénominateur, le nombre de patients ayant à la fois des valeurs initiales et des valeurs obtenues après le traitement.

Les fréquences ont été calculées conformément à la définition des résultats anormaux aux examens de laboratoire de la version 5.0 des grades CTCAE du NCI.

**Tableau 9 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patients des essais DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101**

Anomalies observées en laboratoire <sup>a</sup>	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 234	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 (%) n (%)
<b>Hématologie</b>		
Diminution du nombre de globules blancs	168 (72,4)	20 (8,6)
Anémie	166 (71,6)	19 (8,2)
Diminution du nombre de neutrophiles	150 (64,9)	41 (17,7)
Diminution du nombre de plaquettes	99 (42,9)	9 (3,9)
<b>Chimie</b>		
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	103 (44,4)	2 (0,9)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	95 (40,9)	1 (0,4)
Hypokaliémie	64 (27,8)	9 (3,9)

<sup>a</sup>D'après les résultats des examens de laboratoire définis conformément aux NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

#### Fraction d'éjection du ventricule gauche

Des mesures de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (ECHO/MUGA) ont été effectuées en laboratoire au départ et tous les 2 cycles dans l'étude DS8201-A-J101 et tous les 4 cycles dans l'étude DESTINY-Breast01. Au total, 37 patients sur 219 (16,9 %) dans le groupe HER2 positif recevant 5,4 mg/kg ont satisfait le critère d'une réduction de grade 2 de la FEVG (NCI-CTCAE, version 4.03). De ce nombre, 23 patients sur 37 sont subséquentment revenus à environ 90 % de leur valeur de départ.

## Cancer du sein à faible expression de HER2

**Tableau 10 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patients de l'essai DESTINY-Breast04**

Paramètre de laboratoire	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 371		Chimiothérapie N = 172	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Hématologie</b>				
Diminution du nombre de globules blancs	255 (69,7)	33 (9,0)	132 (78,1)	42 (24,9)
Diminution du taux d'hémoglobine	234 (63,9)	28 (7,7)	90 (53,3)	10 (5,9)
Diminution du nombre de neutrophiles	233 (64,0)	52 (14,3)	123 (72,8)	64 (37,9)
Diminution du nombre de lymphocytes	202 (55,5)	65 (17,9)	67 (39,6)	19 (11,2)
Diminution du nombre de plaquettes	162 (44,3)	21 (5,7)	36 (21,3)	1 (0,6)
<b>Chimie</b>				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	140 (38,4)	8 (2,2)	64 (37,9)	7 (4,1)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	132 (36,2)	3 (0,8)	65 (38,5)	7 (4,1)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	123 (33,7)	1 (0,3)	41 (24,3)	0
Baisse du taux sanguin de potassium	92 (25,2)	12 (3,3)	28 (16,7)	2 (1,2)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	59 (16,2)	10 (2,7)	25 (14,8)	1 (0,6)
Hausse de la créatininémie	53 (14,5)	4 (1,1)	16 (9,5)	1 (0,6)

Les pourcentages ont été calculés en utilisant le nombre de patients dont les résultats aux examens de laboratoire se sont aggravés par rapport aux résultats initiaux, et comme dénominateur, le nombre de patients ayant à la fois des valeurs initiales et des valeurs obtenues après le traitement.

Les fréquences ont été calculées conformément à la définition des résultats anormaux aux examens de laboratoire de la version 5.0 des grades CTCAE du NCI.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Effets d'autres produits médicinaux sur la pharmacocinétique d'ENHERTU

L'administration en concomitance avec le ritonavir, un double inhibiteur du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B et de l'isoenzyme CYP3A, ou avec l'itraconazole, un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A, n'a pas entraîné de hausse cliniquement importante des expositions à ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) ou à l'inhibiteur de la topoisomérase I libéré. Aucun ajustement posologique n'est requis pour l'administration concomitante d'ENHERTU et de médicaments qui sont des inhibiteurs de l'OATP1B ou de l'isoenzyme CYP3A.

ENHERTU ne devrait pas avoir d'interaction cliniquement importante avec des médicaments qui inhibent les transporteurs glycoprotéine P, MATE2 K, MRP1 ou BCRP.

#### Effets d'ENHERTU sur la pharmacocinétique d'autres produits médicinaux

Des études *in vitro* montrent que l'inhibiteur de la topoisomérase I contenu dans ENHERTU n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des principales enzymes du CYP450.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est un conjugué anticorps-médicament ciblant HER2 constitué de trois composants : 1) un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) anti-HER2 ayant la même séquence d'acides aminés que le trastuzumab, lié par covalence à 2) un inhibiteur de la topoisomérase I, dérivé de l'exatécán, à 3) un segment de liaison tétrapeptidique clivable. Le déruxtécán est composé du segment de liaison et de l'inhibiteur de la topoisomérase I. Les études de stabilité ont révélé que < 5 % du conjugué anticorps-médicament se dissocie sous forme de DXd dans les 21 jours.

Une fois lié au récepteur HER2 sur les cellules tumorales, le trastuzumab déruxtécán subit une internalisation et un clivage intracellulaire du segment de liaison par des enzymes lysosomales régulées à la hausse dans les cellules cancéreuses. Une fois libéré, l'inhibiteur de la topoisomérase I à perméabilité membranaire endommage l'ADN et cause la mort cellulaire par apoptose.



L'anticorps est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant; l'inhibiteur de la topoisomérase I et le segment de liaison sont produits par synthèse chimique. Environ 8 molécules de déruxtécán sont fixées à chaque molécule d'anticorps.

## 10.2 Pharmacodynamie

### Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude de phase I, ouverte et à un seul groupe au cours de laquelle on a administré ENHERTU à des patientes atteintes d'un cancer du sein inopérable et/ou métastatique exprimant HER2, on n'a détecté aucune augmentation moyenne importante par rapport au départ dans l'intervalle QTc (c.-à-d. > 20 ms) à la suite d'un traitement par ENHERTU à raison de 6,4 mg/kg toutes les 3 semaines (1,2 fois plus élevé que la dose recommandée) par rapport au cycle 1 ou au cycle 3, 7 heures après la dose (N = 49).

## 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du trastuzumab déruxtécán a été évaluée chez des patients atteints de cancer. Après l'administration d'une dose unique, les expositions ( $C_{max}$  et ASC) au trastuzumab déruxtécán et à l'inhibiteur de la topoisomérase I (DXd) libéré ont augmenté de façon proportionnelle à la dose sur une gamme posologique allant de 3,2 mg/kg à 8 mg/kg (environ de 0,6 à 1,5 fois la dose recommandée). Les paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab déruxtécán et du DXd se sont révélés semblables chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif et chez ceux atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2.

**Tableau 11 – Paramètres pharmacocinétiques suivant l’administration d’une dose de 5,4 mg/kg de trastuzumab déruxtécán d’après une analyse non compartimentale de patientes atteintes d’un cancer du sein HER2 positif**

	<b>C<sub>max</sub></b> (ug/mL <sup>a</sup> ou ng/mL <sup>b</sup> )	<b>C<sub>min</sub></b> (ug/mL <sup>a</sup> ou ng/mL <sup>b</sup> )	<b>ASCinf</b> (ug/mL*jour <sup>a</sup> ou ng/mL*jour <sup>b</sup> )	<b>AUC(tau)</b> (ug/mL*jour <sup>a</sup> ou ng/mL*jour <sup>b</sup> )	<b>Cl</b> (mL/jour/ kg) <sup>c</sup>	<b>V<sub>éq</sub></b> (L) <sup>c</sup>	<b>Demi-vie</b> (jours)	<b>T<sub>max</sub><sup>c</sup></b> (heures)	<b>Taux</b> <b>d’accumulation<sup>d</sup></b>
trastuzumab déruxtécán	124 (32,6) [N = 232]	5,5 (5,1) [N = 215]	609 (203) [N = 50]	573 (167) [N = 190]	10,4 (3,5) [N = 212]	3,66 (0,93) [N = 212]	5,6 (1,2) [N = 50]	2,2 (0,02 - 167) [N = 232]	1,35 (0,15) [N = 51]
DXd	8,2 (5,7) [N = 232]	0,26 (0,25) [N = 226]	36,4 (12,8) [N = 45]	33,3 (16,6) [N = 109]	ND	ND	5,6 (1,3) [N = 45]	6,8 (0,24 - 167) [N = 232]	1,09 (0,194) [N = 51]

Le tableau montre les valeurs moyennes arithmétiques (écart type) des paramètres pharmacocinétiques dans le cycle 1.

ASCinf = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps 0 à l’infini; ASC(tau) = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps durant l’intervalle posologique; Cl = clairance; C<sub>max</sub> = concentration sérique maximale observée; C<sub>min</sub> = concentration sérique minimale; DXd = inhibiteur de la topoïsomérase I libéré; ND = Non déterminée (étant donné que l’on n’a pas évalué le DXd en tant que dose administrée, V<sub>éq</sub> et Cl pour le DXd n’ont pas été évalués); T<sub>max</sub> = temps nécessaire pour obtenir la concentration sérique maximale observée; V<sub>éq</sub> = volume de distribution à l’état d’équilibre.

- a. Pour le trastuzumab déruxtécán
- b. Pour le DXd
- c. Les valeurs rapportées sont des médianes (plage)
- d. Le taux d’accumulation de trastuzumab déruxtécán et de DXd pour l’ASC(tau) au cycle 3 vs le cycle 1 a été déterminé suivant l’administration d’une dose de 6,4 mg/kg

**Distribution** : D'après une analyse non compartimentale, le volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{eq}$ ) est de 3,66 L.

*In vitro*, le taux de liaison moyen de l'inhibiteur de la topoisomérase I aux protéines plasmatiques humaines a été d'environ 97 %.

*In vitro*, le rapport des concentrations sanguine/plasmatique de l'inhibiteur de la topoisomérase I a été d'environ 0,6.

**Métabolisme** : Le trastuzumab déruxtécan subit un clivage intracellulaire par les enzymes lysosomales, ce qui libère l'inhibiteur de la topoisomérase I sous sa forme active.

L'anticorps monoclonal IgG1 humanisé anti-HER2 devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés par des voies cataboliques de la même manière que l'IgG endogène.

Des études du métabolisme *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains indiquent que l'inhibiteur de la topoisomérase I est biotransformé principalement par l'isoenzyme CYP3A4, par des voies oxydatives.

**Élimination** : D'après une analyse non compartimentale, après l'administration par voie intraveineuse de trastuzumab déruxtécan chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique, le paramètre de clairance du trastuzumab déruxtécan a été estimé à 10,4 mL/jour/kg. La demi-vie d'élimination apparente ( $t_{1/2}$ ) du trastuzumab déruxtécan et de l'inhibiteur de la topoisomérase I libéré a été d'environ 5,6 jours. *In vitro*, l'inhibiteur de la topoisomérase I a été un substrat de la glycoprotéine P, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de MATE2-K, de la MRP1 et de la BCRP. Une accumulation modérée (environ 35 % au cycle 3 par rapport au cycle 1) du trastuzumab déruxtécan a été observée.

Après avoir été administré par voie intraveineuse à des rats, l'inhibiteur de la topoisomérase I a été principalement excrété dans les fèces, par la voie biliaire. L'inhibiteur de la topoisomérase I a été le composant le plus abondant dans l'urine, les fèces et la bile. Après l'administration d'une seule dose de trastuzumab déruxtécan (6,4 mg/kg) par voie intraveineuse à des singes, l'inhibiteur de la topoisomérase I libéré inchangé a été le composant le plus abondant dans l'urine et les fèces.

**Linéarité/non-linéarité** : Après l'administration par voie intraveineuse, l'exposition au trastuzumab déruxtécan et à l'inhibiteur de la topoisomérase I libéré a augmenté de manière proportionnelle à la dose pour la gamme posologique allant de 3,2 mg/kg à 8,0 mg/kg (environ de 0,6 à 1,5 fois la dose recommandée), avec une variabilité interindividuelle faible ou modérée.

### **Populations particulières et états pathologiques**

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge (20 à 96 ans), la race, l'origine ethnique, le sexe et le poids corporel n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab déruxtécan ou de l'inhibiteur de la topoisomérase I libéré.

**Insuffisance hépatique** : Aucune étude n'a porté expressément sur l'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale** : Aucune étude n'a porté expressément sur l'insuffisance rénale.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

### Conservation des fioles

Conserver les fioles d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans la boîte d'origine pour protéger le médicament de la lumière jusqu'au moment de la reconstitution.

Ne pas congeler.

### Durée de vie de la solution reconstituée

Il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après sa reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée peut être réfrigérée à une température de 2 à 8 °C pendant une période maximale de 24 heures, à l'abri de la lumière, après sa reconstitution.

### Durée de vie de la solution diluée

Il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après sa dilution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée peut être conservée à la température ambiante jusqu'à 4 heures ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à 24 heures, à l'abri de la lumière. Ces durées de conservation débutent au moment de la dilution.

### Mise au rebut

Voir [12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT](#).

## 12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Afin de prévenir des erreurs liées au produit médicamenteux, il est important de vérifier l'étiquette des fioles pour s'assurer que le produit médicamenteux préparé et administré est bien ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) et non du trastuzumab ou du trastuzumab emtansine.

ENHERTU est un agent cytotoxique. Il faut appliquer les procédures appropriées pour la conservation, la préparation, l'administration et la mise au rebut des agents de chimiothérapie. Il faut appliquer les techniques aseptiques appropriées pour la reconstitution et la dilution des agents de chimiothérapie.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

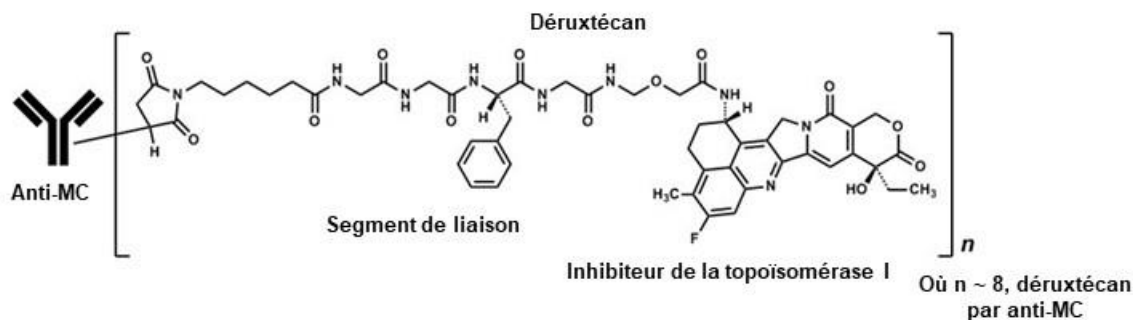
Dénomination commune : trastuzumab déruxtécán

Nom chimique : Immunoglobuline G1 kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique, récepteur tyrosine-protéine kinase erbB-2, EGFR2, HER2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, CD340)], anticorps monoclonal humanisé conjugué au déruxtécán, comprenant un segment de liaison et un dérivé de la camptothécine; chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-66\*01 (81,60 %) -(IGHD)-IGHJ4\*02)[8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1\*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39\*01 (86,20 %) -IGKJ1\*01)[6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC\*01, Km3 A45.1, V101 (108'-214')]; dimère (229-229':232-232'')-bisdisulfure; conjugué, sur 8 cystéinyl en moyenne, au déruxtécán, comprenant un segment de liaison et un dérivé de la camptothécine

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44} + H \times 8 + C_{52}H_{56}FN_9O_{13} \times 8 = C_{6876}H_{10428}F_8N_{1796}O_{2118}S_{44}$

Masse : 153 701,98 [forme déglycosylée, C-terminal Lys (+)]

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le trastuzumab déruxtécán est une poudre lyophilisée dont la couleur va de blanc à blanc jaunâtre.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Cancer du sein HER2 positif après au moins un traitement anti-HER2 antérieur

**Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant pris part à l'étude clinique sur le cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique après au moins un traitement anti-HER2**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Patientes de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DESTINY-Breast03	Étude multicentrique de phase III, contrôlée par traitement actif, en mode ouvert	ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v. ou trastuzumab emtansine (T-DM1) à 3,6 mg/kg par voie i.v.	ENHERTU : 261  T-DM1 : 263	ENHERTU : 54,3 ans (27 à 83)  T-DM1 : 54,2 ans (20 à 83)	ENHERTU : 99,6 % – Femmes  T-DM1 : 99,6 % – Femmes

#### **Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-Breast03)**

L'efficacité et l'innocuité d'ENHERTU ont été démontrées dans une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, en mode ouvert et contrôlée par un traitement actif intitulée DESTINY-Breast03.

L'étude a été menée chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui avaient déjà reçu des traitements par le trastuzumab et un taxane pour une maladie métastatique ou qui avaient présenté une récurrence de la maladie pendant le traitement adjuvant ou néoadjuvant, ou dans les 6 mois suivant la fin de ces traitements comprenant le trastuzumab et un taxane. Les échantillons de tumeur du sein archivés devaient permettre de confirmer la surexpression de HER2 définie comme un score de 3+ par immunohistochimie ou un résultat positif par hybridation *in situ*. Étaient exclus de l'étude les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ayant nécessité un traitement par des stéroïdes ou présentant une pneumopathie interstitielle/pneumonite au moment de la sélection, les patients présentant des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques, les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque ou pulmonaire cliniquement importante et les patients ayant déjà reçu un traitement par un conjugué anticorps-médicament ciblant HER2 contre la maladie métastatique. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir ENHERTU à 5,4 mg/kg (N = 261) ou le trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg (N = 263) par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'expression des récepteurs hormonaux, le traitement antérieur par le pertuzumab et les antécédents de maladie viscérale. Le traitement a été administré jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou la survenue d'effets toxiques inacceptables.

La principale mesure de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) évaluée par un examen central indépendant avec insu (ECII) selon les critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). La survie globale (SG) était un critère d'évaluation secondaire clé de l'efficacité. Le taux de réponse objective (TRO) confirmé constituait un critère d'évaluation secondaire.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient généralement similaires entre les groupes de traitement. Parmi les 524 patients répartis au hasard, l'âge médian était de 54 ans (plage de 20,2 à 83,1); 99,6 % étaient des femmes, 59,9 % étaient asiatiques, 27,3 %, blancs et 3,6 %, noirs ou afro-américains; indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (62,8 %) ou de 1 (36,8 %); expression des récepteurs hormonaux (51,9 %); présence d'une maladie viscérale (73,3 %); présence de métastases cérébrales au départ (15,6 %), et 253 (48,3 %) patients avaient déjà reçu un traitement par voie générale pour une maladie métastatique. Le pourcentage de patients qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour une maladie métastatique était de 9,5 %, et 6,7 % avaient précédemment reçu exactement un traitement anti-HER2 à titre de traitement néoadjuvant ou adjuvant et présenté une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 6 mois qui ont suivi ce dernier (12 mois chez ceux traités par le pertuzumab). Les précédents traitements anticancéreux anti-HER2 les plus souvent reçus par les patients comprenaient le trastuzumab (99,6 %), le pertuzumab (61,1 %) et un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de HER2 (14,9 %). Quarante-deux pour cent des patients avaient déjà reçu une hormonothérapie.

### Résultats de l'étude (DESTINY-Breast03)

Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie de la SSP fondée sur 245 événements (73 % du total des événements prévus pour l'analyse finale), l'étude a révélé une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SSP des patients répartis au hasard pour recevoir ENHERTU comparativement à ceux qui ont reçu le trastuzumab emtansine. La deuxième analyse intermédiaire prédéfinie de la SG a révélé une amélioration statistiquement significative de la SG.

Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le [tableau 13](#), la [figure 1](#) et la [figure 2](#).

**Tableau 13 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité de l'essai DESTINY-BREAST03**

Paramètre d'efficacité	ENHERTU (5,4 mg/kg) N = 261	trastuzumab emtansine (3,6 mg/kg) N = 263
<b>Survie sans progression évaluée par ECII<sup>a</sup></b>		
Nombre d'événements (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (18,5; NÉ)	6,8 (5,6; 8,2)
Rapport des risques instantanés* (IC à 95 %)	0,28 (0,22; 0,37)	
Valeur p <sup>†</sup>	p < 0,000001 <sup>‡</sup>	
<b>Survie globale<sup>b</sup></b>		
Nombre d'événements (%)	72 (27,6)	97 (36,9)

Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (40,5; NÉ)	NA (34,0; NÉ)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,64 (0,47; 0,87)	
Valeur p <sup>§</sup>	p = 0,0037	
<b>Taux de réponse objective confirmé par ECII<sup>a,c</sup></b>		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
IC à 95 %	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Réponse complète, n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Réponse partielle, n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)

IC = intervalle de confiance; NA = non atteint, NÉ = non évaluable

Les IC à 95 % pour la SSP sont calculés au moyen de la méthode de Brookmeyer et Crowley.

<sup>a</sup> Date limite de collecte des données : 21 mai 2021. La durée médiane de suivi chez les patientes a été de 15,9 mois (plage de 0,0 à 32,7) dans le groupe sous ENHERTU et de 15,3 mois (plage de 0,0 à 31,3) dans le groupe sous trastuzumab emtansine.

<sup>b</sup> Date limite de collecte des données : 25 juillet 2022 pour une analyse intermédiaire prédéfinie de la SG. La durée médiane de suivi chez les patientes a été de 28,4 mois (plage de 0,0 à 46,9) dans le groupe sous ENHERTU et de 26,5 mois (plage de 0,0 à 45,0) dans le groupe sous trastuzumab emtansine.

<sup>c</sup> TRO confirmé

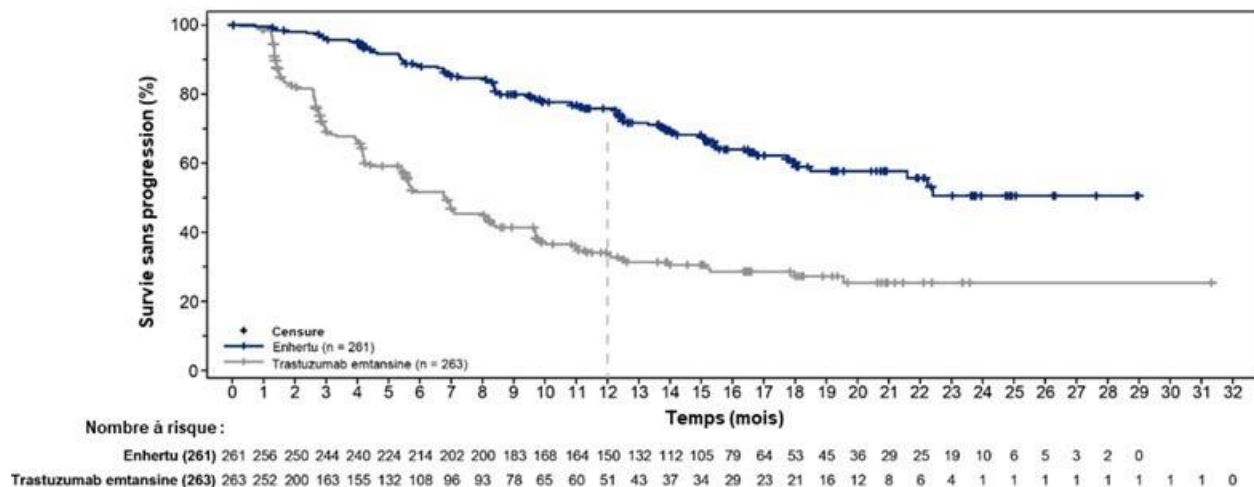
\* Fondé sur un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié

† Fondée sur un test de Mantel-Haenzel stratifié; comparée au seuil d'efficacité de  $2,04 \times 10^{-4}$

‡ Présentée avec 6 décimales

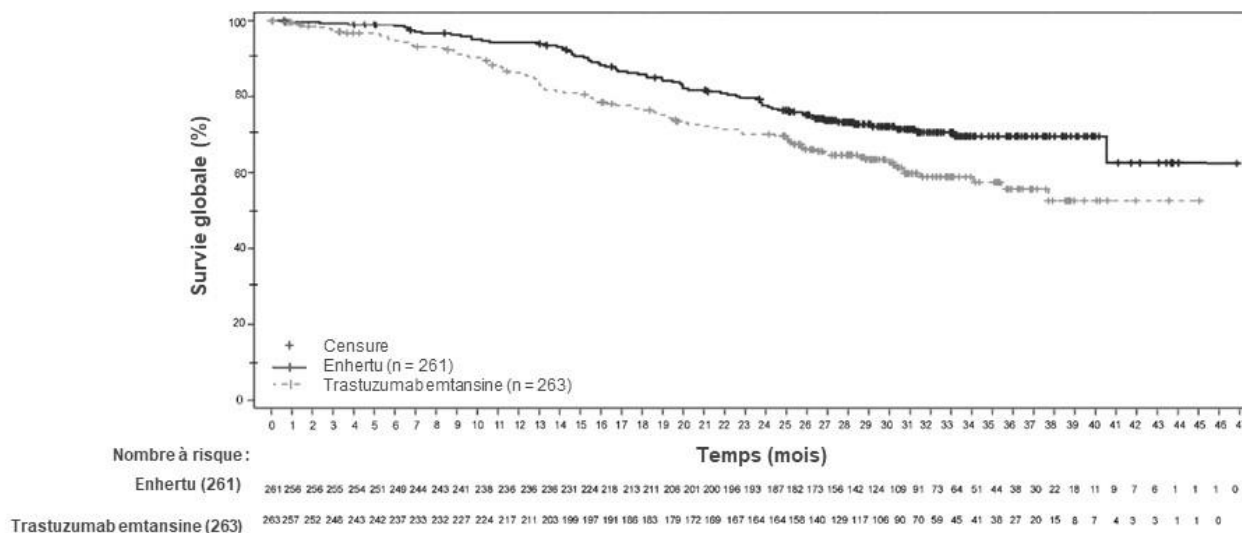
§ Fondée sur un test de Mantel-Haenzel stratifié; comparée au seuil d'efficacité de  $1,3 \times 10^{-2}$  (avec 68 % du total des événements prévus pour l'analyse finale)

**Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par ECII**





**Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale**



Les résultats suivants relatifs à la SSP, confirmés par l'ECII, (groupe sous ENHERTU vs sous trastuzumab emtansine) ont été observés lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie de la SSP dans des sous-groupes prédéfinis en fonction de facteurs de stratification et de caractéristiques pathologiques : les rapports de risques instantanés (RRI) ont été de 0,32 (IC à 95 % : 0,22; 0,46) chez les patients dont la tumeur exprimait des récepteurs hormonaux (n = 272) et de 0,30 (IC à 95 % : 0,20; 0,44) chez ceux dont la tumeur n'exprimait pas de récepteurs hormonaux (n = 248), de 0,31 (IC à 95 % : 0,22; 0,43) chez les patients ayant suivi un traitement antérieur par le pertuzumab (n = 320) et de 0,30 (IC à 95 % : 0,19; 0,47) chez ceux qui n'ont pas reçu un tel traitement (n = 204) ainsi que de 0,28 (IC à 95 % : 0,21; 0,38) et de 0,32 (IC à 95 % : 0,17; 0,58) chez les patients chez qui une maladie viscérale était présente (n = 384) ou absente (n = 140), respectivement.

### **Cancer du sein HER2 positif après un traitement par le trastuzumab emtansine**

**Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant pris part à l'étude clinique sur le cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique après un traitement par le trastuzumab emtansine**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Patientes de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DESTINY-Breast01	Étude multicentrique de phase II, en mode ouvert et avec un seul agent	ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v.	184	55 ans (28 à 96)	100 % – Femmes

### **Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-Breast01)**

L'efficacité et l'innocuité d'ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) ont été démontrées au cours de l'étude DESTINY-Breast01, une étude multicentrique ouverte de phase II portant sur un seul agent.

L'étude a recruté des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui avaient déjà reçu un traitement par le trastuzumab emtansine. Les patientes avaient reçu au moins deux schémas anti-HER2, dont le trastuzumab emtansine (100 %), le trastuzumab (100 %) et le pertuzumab (65,8 %). Des échantillons archivés de tumeurs mammaires étaient requis afin de confirmer la positivité pour HER2, définie comme un score de 3+ par IHC ou un résultat positif par ISH. Étaient exclues de l'étude les patientes ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle traitée ou de pneumopathie interstitielle au moment de la sélection, les patientes présentant des métastases cérébrales symptomatiques n'ayant pas été traitées et les patientes ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement importante. ENHERTU a été administré par perfusion intraveineuse à une dose de 5,4 mg/kg une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'au décès, jusqu'au retrait du consentement ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmé selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1*) dans la population en intention de traiter, tel qu'il était évalué par un comité d'examen central indépendant. La durée de la réponse (DDR) était un critère d'évaluation secondaire de l'efficacité.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patientes inscrites à l'étude DESTINY-Breast01 (N = 184) étaient les suivantes : âge médian de 55 ans (plage de 28 à 96); sexe féminin (100 %); race blanche (54,9 %), asiatique (38,0 %) et noire ou afro-américaine (2,2 %); indice fonctionnel ECOG de 0 (55,4 %) ou de 1 (44,0 %); positivité pour les récepteurs hormonaux (52,7 %); présence d'une maladie viscérale (91,8 %); présence de métastases cérébrales stables (13 %); nombre médian de traitements antérieurs dans un contexte de maladie métastatique : 5 (plage de 2 à 17); traitement antérieur par le pertuzumab (65,8 %); somme des diamètres des lésions cibles (< 5 cm : 42,4 %, ≥ 5 cm : 50,0 %).

### **Résultat de l'étude (DESTINY-Breast01)**

La durée médiane du suivi chez les patientes a été de 11,1 mois (plage de 0,7 à 19,9). Le TRO confirmé a été de 60,9 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 53,4 à 68,0) et la DDR médiane avec réponse confirmée a été de 14,8 mois (IC à 95 % : 13,8; 16,9).

Les résultats sur l'efficacité sont résumés au [tableau 15](#).

**Tableau 15 – Résultats sur l’efficacité déterminés par un comité d’examen central indépendant des données de DESTINY-Breast01**

Paramètre d’efficacité	DESTINY-Breast01 N = 184 n (%)
Taux de réponse objective confirmé (IC à 95 %)	112 (60,9) (53,4; 68,0)
Taux de réponse complète	11 (6,0)
Taux de réponse partielle	101 (54,9)
<b>Durée de la réponse</b> Médiane†, mois (IC à 95 %)*	14,8 (13,8; 16,9)

IC à 95 % pour le TRO calculé au moyen de la méthode de Clopper-Pearson

IC = intervalle de confiance

IC à 95 % calculés au moyen de la méthode de Brookmeyer-Crowley

\* La DDR est basée sur un suivi d’une durée médiane de 11,1 mois.

† Selon les estimations de Kaplan-Meier

Chez les patientes de l’étude DESTINY-Breast01, le sous-groupe ayant reçu un traitement antérieur par le pertuzumab a eu un TRO confirmé de 65 % (IC à 95 % : 55; 73) et celui n’ayant reçu aucun traitement antérieur par le pertuzumab a eu un TRO confirmé de 54 % (IC à 95 % : 41; 67). Le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RH+) au départ a eu un TRO confirmé de 58 % (IC à 95 % : 47; 68) et le sous-groupe RH négatif (RH-) au départ, un TRO confirmé de 66 % (IC à 95 % : 55; 76). Les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des risques inhérents aux analyses de sous-groupes en général.

### **Cancer du sein à faible expression HER2**

**Tableau 16 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant pris part à l’étude clinique sur le cancer du sein à faible expression de HER2 inopérable ou métastatique**

Étude n°	Plan de l’étude	Posologie, voie d’administration et durée	Patientes de l’étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DESTINY-Breast04	Étude multicentrique de phase III, en mode ouvert	ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v. ou Chimiothérapie (éribuline <sup>1</sup> , capécitabine <sup>2</sup> , gemcitabine <sup>3</sup> , nab-paclitaxel <sup>4</sup> ou paclitaxel <sup>5</sup> )	ENHERTU : 373  Chimiothérapie : 184 (éribuline <sup>1</sup> : 94; capécitabine <sup>2</sup> : 37; gemcitabine <sup>3</sup> : 19; nab-paclitaxel <sup>4</sup> : 19; paclitaxel <sup>5</sup> : 15)	ENHERTU : 56,5 ans (46 à 67)  Chimiothérapie : 56,5 ans (45 à 68)	ENHERTU : 99,5 % – Femmes  Chimiothérapie : 100 % – Femmes

<sup>1</sup> Éribuline : 1,4 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours;

<sup>2</sup> Capécitabine : 1000 à 1250 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour, du 1<sup>er</sup> au 14<sup>e</sup> jour de chaque cycle de 21 jours;

<sup>3</sup> Gemcitabine, option 1 : 800 à 1200 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. les jours 1 et 8 (de chaque cycle de 21 jours); option 2 : 800 à 1200 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. les jours 1, 8 et 15 (de chaque cycle de 28 jours);

<sup>4</sup> Nab-paclitaxel, option 1 : 260 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. (tous les 21 jours); option 2 : 100 mg/m<sup>2</sup> ou 125 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. les jours 1, 8, et 15 (de chaque cycle de 28 jours);

<sup>5</sup> Paclitaxel, option 1 : 175 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. (tous les 21 jours); option 2 : 80 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. (une fois par semaine)

### **Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-Breast04)**

L'efficacité et l'innocuité d'ENHERTU ont été évaluées dans le cadre de l'étude DESTINY-Breast04, une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, menée en mode ouvert chez 557 patients adultes atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 inopérable ou métastatique.

Cette étude se composait de 2 cohortes, soit 494 patients atteints d'un cancer à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et 63 patients atteints d'un cancer à récepteurs hormonaux négatifs (RH-). La faible expression de HER2 était définie par l'obtention d'un score de 1+ à l'IHC ou d'un score de 2+ à l'IHC jumelé à un résultat négatif à l'ISH, selon l'évaluation d'un laboratoire central réalisée à l'aide de l'anticorps primaire monoclonal de lapin (4B5) de la trousse PATHWAY anti-HER2/neu et du test INFORM HER2 Dual ISH de Ventana, conformément aux lignes directrices de 2018 du College of American Pathologists (CAP) pour la détermination de l'expression de HER2 dans le cancer du sein. Pour être admis, les patients devaient avoir préalablement reçu au moins une chimiothérapie (mais pas plus de deux) pour une maladie métastatique ou présenté une récurrence de la maladie pendant une chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement. Les personnes atteintes d'un cancer du sein RH+ devaient être réfractaires à une endocrinothérapie antérieure, leur maladie ayant progressé pendant au moins un de ce type de traitement, et être considérées par le chercheur comme ne pouvant plus retirer de bienfaits additionnels d'une autre endocrinothérapie.

Les participants ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir ENHERTU à 5,4 mg/kg (N = 373) par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines ou un agent de chimiothérapie choisi par le médecin (N = 184; éribuline, capécitabine, gemcitabine, nab-paclitaxel ou paclitaxel). La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'expression de HER2 des échantillons du tumeur (1+ à l'IHC ou 2+ à l'IHC et ISH-), le nombre de chimiothérapies antérieures pour une maladie métastatique (1 ou 2) et l'expression des RH/un traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6 (RH+ avec traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6, RH+ sans traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6, ou RH-). Le traitement a été administré jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou la survenue d'effets toxiques inacceptables. Étaient exclus de l'étude les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ayant nécessité un traitement par des stéroïdes ou présentant une pneumopathie interstitielle/pneumonite au moment de la sélection et de cardiopathie cliniquement importante. Les patients qui présentaient des métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques ou un indice fonctionnel ECOG > 1 étaient également exclus de l'étude.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SSP chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+, évaluée par un ECII selon les critères RECIST v1.1. Les critères d'évaluation secondaires clés de l'efficacité étaient la SSP évaluée par un ECII selon les critères RECIST v1.1 dans l'ensemble de la population à l'étude (tous les patients RH+ et RH- ayant fait l'objet de la répartition aléatoire), la SG chez les patients RH+ et la SG dans l'ensemble de la population à l'étude. Le TRO et la DDR constituaient d'autres critères d'évaluation secondaires.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la tumeur étaient généralement similaires entre les groupes de traitement. Chez les 557 patients répartis au hasard, l'âge médian était de 56,5 ans (plage de 28,4 à 80,5); 23,5 % étaient âgés de 65 ans ou plus, 99,6 % étaient des femmes et 0,4 % étaient des hommes; 47,9 % étaient de race blanche, 40,0 % étaient d'origine asiatique et 1,8 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine. Les patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (54,8 %) ou de 1 (45,2 %) au départ; 57,6 % avaient obtenu un score de 1+ à l'IHC et 42,4 % avaient obtenu un score de 2+ à l'IHC et un résultat négatif à l'ISH; 69,8 % avaient des métastases hépatiques; 32,9 %, des métastases pulmonaires et 5,7 %, des métastases cérébrales stables; 51,9 %, 34,5 % et 11,5 % des patients présentaient une fonction rénale normale, une atteinte rénale légère et une atteinte rénale modérée, respectivement. Les patients atteints d'une maladie métastatique avaient déjà reçu un nombre médian de 3 (plage de 1 à 9) traitements à action générale, 57,6 % et 40,9 % d'entre eux ayant respectivement reçu 1 et 2 chimiothérapies, et un nombre médian de 2 endocrinothérapies (plage de 0 à 7), 28,5 % et 30,3 % d'entre eux ayant respectivement reçu 1 et 2 endocrinothérapies; 3,9 % étaient des cas de progression précoce (définis comme ayant présenté une récurrence de la maladie pendant une chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement). Dans le cadre du traitement néoadjuvant/adjuvant, 46,3 % des patients avaient reçu des anthracyclines. Les patients atteints d'une maladie métastatique avaient reçu les agents cytotoxiques suivants : taxane (55,1 %), capécitabine (49,4 %), anthracyclines (19,4 %) et éribuline (9,2 %). Les patients RH+ avaient déjà reçu un nombre médian de 2 endocrinothérapies (plage de 0 à 9), et 70,4 % avaient déjà reçu un inhibiteur de CDK4/6.

#### **Résultats de l'étude (DESTINY-Breast04)**

La durée médiane du suivi chez les patientes a été de 16,1 mois (plage de 0,3 à 33,1) dans le groupe sous ENHERTU et de 13,5 mois (plage de 0,0 à 27,8) dans le groupe sous chimiothérapie. Dans la cohorte RH+ comme dans l'ensemble de la population à l'étude, l'étude a révélé une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SG et de la SSP des patients affectés aléatoirement à ENHERTU plutôt qu'à la chimiothérapie.

Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le [tableau 17](#), la [figure 3](#) et la [figure 4](#).

**Tableau 17 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'essai DESTINY-Breast04**

Paramètre d'efficacité	Cohorte RH+		Ensemble de la population à l'étude (cohortes RH+ et RH-)	
	ENHERTU (N = 331)	Chimiothérapie (N = 163)	ENHERTU (N = 373)	Chimiothérapie (N = 184)
<b>Survie sans progression évaluée par ECII</b>				
Nombre d'événements (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Médiane, mois (IC à 95 %)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Rapport des risques instantanés <sup>†</sup> (IC à 95 %)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
Valeur p <sup>‡</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Survie globale</b>				
Nombre d'événements (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Rapport des risques instantanés <sup>†</sup> (IC à 95 %)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
Valeur p <sup>*</sup>	0,0028		0,0010	

ECII = examen central indépendant avec insu; IC = intervalle de confiance

La SSP, la SG et les IC à 95 % sont calculés au moyen de la méthode de Brookmeyer et Crowley.

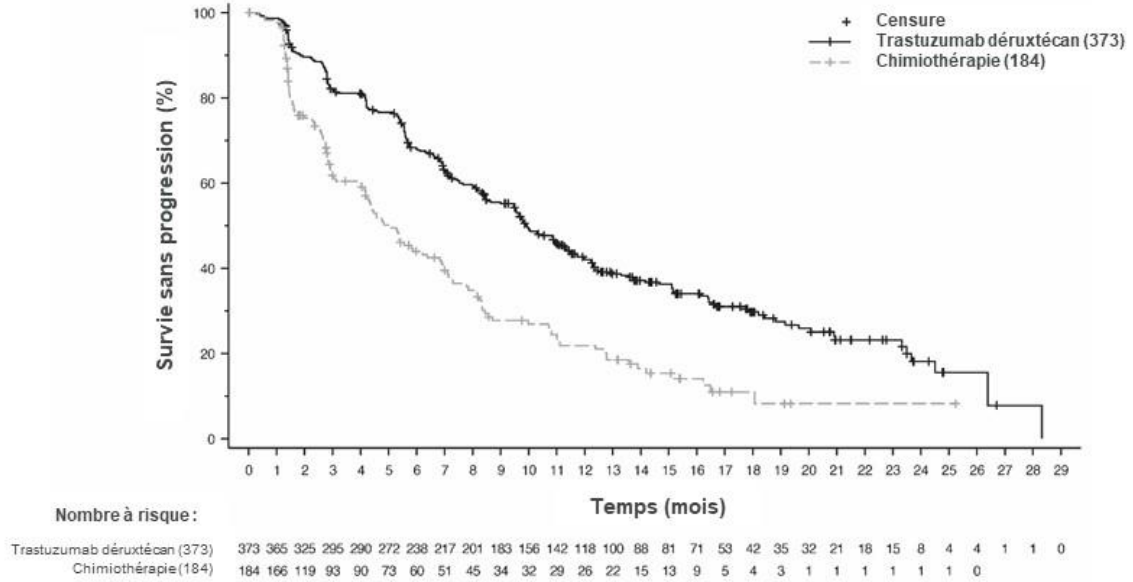
<sup>†</sup>Fondé sur un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié

<sup>‡</sup>Fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié; comparée au seuil d'efficacité de 0,05

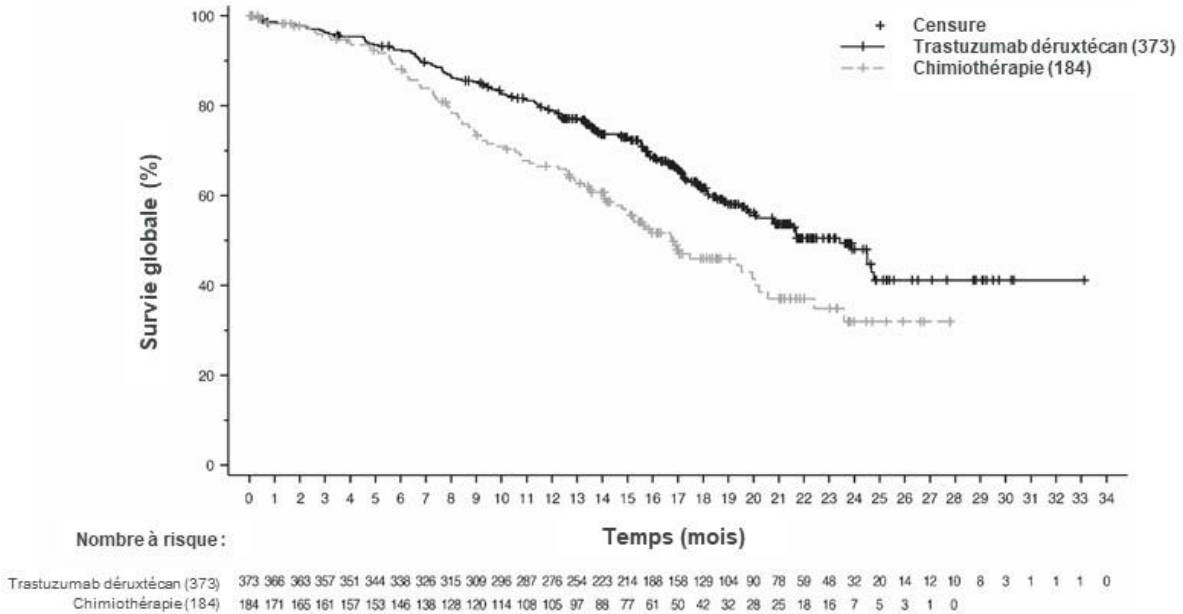
<sup>\*</sup>Fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié; comparée au seuil d'efficacité de 0,00748

Dans la cohorte RH+, le TRO et la DDR médiane ont été respectivement de 52,6 % (IC à 95 % : 47,0; 58,0) et de 10,7 mois (IC à 95 % : 8,5; 13,7) dans le groupe sous ENHERTU, et de 16,3 % (IC à 95 % : 11,0; 22,8) et de 6,8 mois (IC à 95 % : 6,5; 9,9) dans le groupe sous chimiothérapie. Dans l'ensemble de la population à l'étude, le TRO et la DDR médiane ont été de 52,3 % (IC à 95 % : 47,1; 57,4) et de 10,7 mois (IC à 95 % : 8,5; 13,2) dans le groupe sous ENHERTU, et de 16,3 % (IC à 95 % : 11,3; 22,5) et de 6,8 mois (IC à 95 % : 6,0; 9,9) dans le groupe sous chimiothérapie.

**Figure 3 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par ECII (ensemble de la population à l'étude)**



**Figure 4 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (ensemble de la population à l'étude)**



Dans une analyse exploratoire d'un sous-groupe de 64 (11,5 %) patients atteints d'insuffisance rénale modérée, le rapport des risques instantanés pour la SG s'est établi à 1,91 (IC à 95 % : 0,84; 4,36). Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence en raison des risques inhérents aux analyses de sous-groupes.

### 14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Pour l'ensemble des doses évaluées dans le cadre des études cliniques, 2,0 % (34/1668) des patients évaluables ont présenté des anticorps dirigés contre le trastuzumab déruxtécán après le traitement par ENHERTU. La fréquence des anticorps neutralisants dirigés contre le trastuzumab déruxtécán apparus en cours de traitement était de 0,1 % (1/1668). En raison du nombre limité de patients ayant reçu un résultat positif aux anticorps anti-médicament, on ne peut tirer aucune conclusion concernant un effet potentiel de l'immunogénicité sur l'efficacité ou l'innocuité.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Rats

Pendant une étude de 6 semaines sur la toxicité de doses répétées, le trastuzumab déruxtécán a été administré à des rats une fois toutes les 3 semaines à des doses allant jusqu'à 197 mg/kg (environ 31 fois la dose clinique de 5,4 mg/kg basée sur l'ASC). Des effets toxiques ont été observés dans les intestins, les organes lymphatiques/hématopoïétiques (thymus, ganglions lymphatiques, moelle osseuse), les reins, la peau, les testicules et au niveau des incisives. Tous les changements notés, sauf ceux qui s'étaient produits dans les testicules et au niveau des incisives, ont été réversibles après une période de rétablissement de 9 semaines.

#### Macaques de Buffon

Pendant une étude de 3 mois sur la toxicité de doses répétées, le trastuzumab déruxtécán a été administré à des macaques de Buffon une fois toutes les 3 semaines à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (environ 9 fois la dose clinique de 5,4 mg/kg basée sur l'ASC). Des effets toxiques ont été décelés dans les intestins, les testicules, la peau, la moelle osseuse, les reins et les poumons. Des effets toxiques pulmonaires ont été observés à la plus forte dose (30 mg/kg) et étaient caractérisés, sur le plan histopathologique, par une agrégation de macrophages alvéolaires spumeux et une inflammation alvéolaire et/ou interstitielle focale, qui ont été réversibles après une période de rétablissement de 3 mois. Dans le cas des changements survenus dans les autres organes, sauf la peau et les reins, une réversibilité ou une tendance vers la réversibilité ont aussi été observées à la fin d'une période de rétablissement de 3 mois.

### Cancérogénicité et mutagénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec le trastuzumab déruxtécán.

L'inhibiteur de la topoïsomérase I qui entre dans la composition du trastuzumab déruxtécán a été clastogène lors d'un test *in vivo* de micronoyau sur cellules de moelle osseuse de rat et d'un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur cellules de poumon de hamster chinois, et n'a pas été mutagène lors d'un test *in vitro* de mutation inverse sur bactérie.



## **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

### Altération de la fertilité

Le trastuzumab déruxtécan n'a fait l'objet d'aucune étude de fertilité. À la lumière des résultats d'études générales de toxicité chez les animaux, le trastuzumab déruxtécan pourrait altérer la fonction reproductrice et la fertilité chez les hommes.

### Toxicité développementale

Il n'y a eu aucune étude de la toxicité du trastuzumab déruxtécan pour la reproduction et le développement chez les animaux. À la lumière des résultats d'études générales de toxicité chez les animaux, le trastuzumab déruxtécan et l'inhibiteur de la topoisomérase I ont été toxiques pour les cellules à division rapide (organes lymphatiques/hématopoïétiques, intestins ou testicules) et l'inhibiteur de la topoisomérase I a été génotoxique, ce qui semble indiquer un risque d'embryotoxicité et de tératogénicité.

### Études chez les jeunes animaux

Aucune étude de toxicité chez les jeunes animaux n'a été menée.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

**Pr** ENHERTU®

**trastuzumab déruxtécan pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir un traitement par **ENHERTU** et chaque fois que vous recevez une perfusion. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ENHERTU** sont disponibles.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Problèmes pulmonaires pouvant être graves, mettre la vie en danger ou causer la mort. Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants en tout temps durant le traitement :
  - toux
  - difficulté à respirer ou essoufflement
  - fièvre
  - apparition ou aggravation d'autres troubles respiratoires (p. ex. oppression thoracique, respiration sifflante)Si des problèmes pulmonaires apparaissent, votre professionnel de la santé pourrait les traiter en prescrivant des corticostéroïdes.
- Nocif pour l'enfant que vous portez. Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou pensez qu'il est possible que vous le soyez durant le traitement par ENHERTU.
  - Si vous êtes capable de devenir enceinte, votre professionnel de la santé devrait ordonner un test de grossesse avant que vous ne commenciez à recevoir ENHERTU.
  - Les femmes capables de devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ENHERTU et pendant au moins 7 mois après la prise de la dernière dose.
  - Les hommes dont les partenaires sont capables de devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ENHERTU et pendant au moins 4 mois après la prise de la dernière dose.
- Il y a un risque d'erreurs de médication avec ENHERTU. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé que vous recevez bel et bien ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) et NON du trastuzumab ou du trastuzumab emtansine.

#### **Pourquoi utilise-t-on ENHERTU?**

ENHERTU est utilisé pour traiter les adultes :

- atteints d'un cancer du sein HER2 positif qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou qu'on ne peut enlever par chirurgie **et**
- ayant aussi déjà reçu un traitement qui a ciblé le cancer du sein HER2 positif.

ENHERTU est utilisé pour traiter les adultes :

- atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou qu'on ne peut enlever par chirurgie **et** ayant déjà reçu une chimiothérapie pour une maladie métastatique, **ou** chez qui la maladie est réapparue pendant une chimiothérapie adjuvante (après la chirurgie) ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement. Dans le cas d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+), la personne doit auparavant avoir reçu un traitement hormonal. Un test sera réalisé pour s'assurer qu'ENHERTU est le traitement qui lui convient.

Pour les indications suivantes, ENHERTU a été approuvé **sans conditions**. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada.

- ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou qu'on ne peut enlever par chirurgie, et ayant aussi déjà reçu un traitement qui a ciblé le cancer du sein HER2 positif.
- ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou qu'on ne peut enlever par chirurgie et ayant déjà reçu une chimiothérapie pour une maladie métastatique, ou chez qui la maladie est réapparue pendant une chimiothérapie adjuvante (après la chirurgie) ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement. Dans le cas d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+), la personne doit auparavant avoir reçu un traitement hormonal. Un test sera réalisé pour s'assurer qu'ENHERTU est le traitement qui lui convient.

Pour l'indication suivante, ENHERTU a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour s'assurer que son produit agit comme prévu. Pour obtenir plus d'information, parlez à votre professionnel de la santé.

- ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou qu'on ne peut enlever par chirurgie, et ayant aussi déjà reçu du trastuzumab emtansine (T-DM1).

### **Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent s'avérer prometteurs sur le plan de l'efficacité, être de qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les traitements existants.

Les fabricants de produits doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

### **Comment ENHERTU agit-il?**

ENHERTU contient la substance active appelée trastuzumab déruxtécán; cette substance se compose d'un anticorps monoclonal relié à un médicament qui tue les cellules cancéreuses (anticancéreux). L'anticorps monoclonal permet au médicament anticancéreux d'atteindre les cellules cancéreuses qui surexpriment la protéine HER2 (ces cellules sont dites HER2 positives). Dès qu'ENHERTU pénètre dans la cellule, le médicament anticancéreux devient actif et détruit les cellules cancéreuses.

### **Quels sont les ingrédients d'ENHERTU?**

Ingrédient médicinal : trastuzumab déruxtécán

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 et saccharose

### **ENHERTU se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Fiole contenant 100 mg de trastuzumab déruxtécán

### **N'utilisez pas ENHERTU dans les cas suivants :**

- Si vous êtes allergique au trastuzumab déruxtécán ou à l'un des autres ingrédients d'ENHERTU. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir ENHERTU.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ENHERTU, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous avez ou avez eu tout problème pulmonaire, rénal, cardiaque ou sanguin (faible nombre de globules sanguins).

### **Autres mises en garde**

La première fois que vous recevrez ce médicament et en tout temps durant le traitement, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous remarquez les symptômes suivants :

- Toux, essoufflement, fièvre ou apparition ou aggravation d'un autre problème respiratoire. Ces symptômes pourraient être ceux d'une maladie pulmonaire grave pouvant être mortelle (pneumopathie interstitielle/pneumonite). Des antécédents de cette maladie pulmonaire ou de problèmes rénaux pourraient accroître le risque d'apparition d'une pneumopathie interstitielle. Votre médecin devra peut-être surveiller vos poumons lorsque vous recevez ce médicament.
- Frissons, fièvre, plaies dans la bouche, douleur à l'estomac ou douleur en urinant. Ces symptômes pourraient être ceux d'une infection causée par la baisse du nombre de certains globules blancs appelés neutrophiles (neutropénie).
- Essoufflement, toux, sensation de fatigue, enflure des chevilles ou des jambes, battements cardiaques irréguliers, gain de poids soudain, étourdissements ou perte de conscience survenant pour la première fois ou s'aggravant. Ces symptômes pourraient indiquer que votre cœur a de la difficulté à pomper votre sang (baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG]).

- Frissons ou tremblements, essoufflement ou respiration sifflante, démangeaisons, éruption cutanée ou urticaire, bouffées de chaleur, étourdissements, fièvre, sensation que l'on va s'évanouir (réaction liée à la perfusion).

### **Enfants et adolescents**

- ENHERTU n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Grossesse**

- ENHERTU n'est pas recommandé si vous êtes enceinte parce qu'il peut causer du tort à l'enfant que vous portez.
- Avisez votre médecin avant d'utiliser ENHERTU si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou prévoyez le devenir.
- Utilisez une méthode de contraception efficace pour éviter de devenir enceinte pendant que vous recevez un traitement par ENHERTU. Consultez votre médecin au sujet de la méthode de contraception qui vous convient le mieux.
- Les femmes doivent continuer d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 7 mois après la prise de la dernière dose d'ENHERTU. Consultez votre médecin avant d'abandonner votre méthode de contraception.
- Les hommes dont les partenaires pourraient devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins 4 mois après la prise de la dernière dose d'ENHERTU.
- Si vous devenez enceinte au cours du traitement par ENHERTU, avisez votre médecin immédiatement.

### **Allaitement**

- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ENHERTU.
- Vous ne devez pas allaiter pendant au moins 7 mois après votre dernier traitement par ENHERTU.
- On ignore si les ingrédients d'ENHERTU passent dans le lait maternel. Parlez de ce risque avec votre médecin.

### **Fertilité**

- Parlez à votre médecin du stockage de sperme avant le traitement par ENHERTU étant donné que ce médicament pourrait réduire votre fertilité. Ne faites pas congeler ou ne faites pas de don de sperme pendant la période de traitement, et pendant au moins 4 mois après la dernière dose d'ENHERTU.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** ENHERTU pourrait réduire votre capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines. Soyez prudent si vous vous sentez fatigué ou étourdi, ou avez un mal de tête.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### **Comment utiliser ENHERTU?**

ENHERTU vous sera administré par un professionnel de la santé.

### **Dose habituelle**

ENHERTU vous sera administré dans un hôpital ou une clinique.

- La dose recommandée d'ENHERTU est de 5,4 mg pour chaque kilogramme de poids corporel, administrés toutes les 3 semaines.
- Votre médecin ou votre infirmière administrera ENHERTU dans une de vos veines, par perfusion.
- La première perfusion durera 90 minutes. Si vous n'avez pas de problème pendant cette perfusion, les perfusions suivantes pourraient être administrées en 30 minutes.
- Votre médecin décidera du nombre de traitements que vous devrez recevoir.
- Avant chaque perfusion d'ENHERTU, votre médecin pourrait vous donner des médicaments pour aider à prévenir les nausées et les vomissements.
- Si vous avez des symptômes liés à la perfusion, votre médecin ou votre infirmière pourrait ralentir ou interrompre la perfusion, ou mettre fin à votre traitement.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'ENHERTU, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée**

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir ENHERTU :

- Appelez votre médecin immédiatement pour prendre un nouveau rendez-vous.
- Il est important de n'oublier aucune dose de ce médicament.

Ne cessez pas le traitement par ENHERTU, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin. Si vous avez des questions au sujet de votre traitement, adressez-vous à votre médecin.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ENHERTU?**

Comme tous les médicaments, ENHERTU peut causer des effets secondaires, même si ce ne sont pas tous les patients qui en présentent. Communiquez avec votre médecin si vous ressentez des effets secondaires, y compris ceux qui n'apparaissent pas dans la présente notice.

Pendant la prise d'ENHERTU

- Votre médecin vous fera passer des tests avant et pendant le traitement par ENHERTU.
- Selon les effets secondaires que vous ressentez, votre médecin peut décider de réduire la dose que vous recevez, d'interrompre le traitement temporairement ou d'y mettre fin de façon définitive.

**Informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des symptômes suivants parce que certains d'entre eux pourraient être les signes d'une maladie grave ou potentiellement mortelle.**

L'obtention immédiate de soins médicaux pourrait aider à atténuer l'aggravation de ces troubles.

- Toux, essoufflement, fièvre ou apparition ou aggravation d'un autre problème respiratoire; il pourrait s'agir de symptômes d'un problème pulmonaire.
- Frissons, fièvre, plaies dans la bouche, douleur à l'estomac ou douleur en urinant; il pourrait s'agir de symptômes d'une infection.
- Essoufflement, toux, sensation de fatigue, enflure des chevilles ou des jambes, battements cardiaques irréguliers, gain de poids soudain, étourdissements ou perte de conscience survenant pour la première fois ou s'aggravant; il pourrait s'agir de symptômes d'un problème cardiaque.

Les effets secondaires suivants pourraient survenir pendant le traitement :

**Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)**

- Nausées
- Sensation de fatigue
- Vomissements
- Perte de cheveux/poils (alopécie)
- Constipation
- Diminution de l'appétit
- Diarrhée
- Tests sanguins montrant un taux accru des enzymes du foie, comme les transaminases
- Douleur dans les muscles et les os
- Baisse du nombre de plaquettes (thrombocytopénie)
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Maux d'estomac (douleur abdominale)
- Maux de tête
- Lésions à l'intérieur ou autour de la bouche (stomatite)
- Perte de poids
- Toux
- Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Fièvre (pyrexie)
- Saignements de nez importants (épistaxis)
- Troubles digestifs (dyspepsie)
- Difficulté à respirer (dyspnée)
- Éruption cutanée
- Étourdissements
- Résultats anormaux aux analyses sanguines (hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline)
- Engourdissement ou picotements dans les mains et les pieds

**Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)**

- Résultats anormaux aux analyses sanguines (hausse du taux sanguin de bilirubine ou de créatinine)
- Mauvais goût dans la bouche (dysgueusie)
- Sécheresse des yeux
- Démangeaisons (prurit)
- Coloration foncée de la peau (hyperpigmentation de la peau)
- Excès de gaz dans l'estomac ou l'intestin, ballonnements
- Vision trouble

- Sensation de soif, bouche sèche (déshydratation)
- Inflammation de l'estomac (gastrite)
- Réactions liées à la perfusion du médicament

Lorsque vous prenez ou recevez ENHERTU, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
Problèmes pulmonaires (pneumopathie interstitielle/pneumonite) : Toux, essoufflement, fièvre, ou apparition ou aggravation d'autres problèmes respiratoires; il pourrait s'agir de symptômes d'un problème pulmonaire.		✓	
Diminution du nombre de globules blancs (leucocytes, lymphocytes ou neutrophiles) : Fièvre ou infection, fatigue, maux et douleurs, symptômes semblables à ceux de la grippe.		✓	
Diminution du nombre de globules rouges (anémie) : Fatigue, pâleur, essoufflement, faiblesse.		✓	
Infections des voies respiratoires supérieures.		✓	
Difficulté à respirer (dyspnée).		✓	
<b>FRÉQUENT</b>			
Fièvre accompagnée d'une diminution du nombre de neutrophiles (neutropénie fébrile).		✓	
Réactions liées à la perfusion du médicament. Symptômes dans les 24 heures suivant la perfusion : Frissons ou tremblements, essoufflement ou respiration sifflante, démangeaisons, éruption cutanée ou urticaire, bouffées de chaleur, étourdissements, fièvre, sensation que l'on va s'évanouir.		✓	
Apparition ou aggravation de ce qui suit : Essoufflement, toux, fatigue, enflure des chevilles ou des jambes,		✓	



battements cardiaques irréguliers, gain de poids soudain, étourdissements ou perte de conscience; il pourrait s'agir de symptômes liés à un problème cardiaque (baisse de la fraction d'éjection).			
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Complication grave liée à une infection (sepsis)		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

ENHERTU sera conservé par les professionnels de la santé, à l'hôpital ou à la clinique où vous recevez votre traitement.

#### Pour en savoir plus sur ENHERTU :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.astrazeneca.ca/fr](http://www.astrazeneca.ca/fr)), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patient-e-s présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au [www.astrazeneca.ca/fr](http://www.astrazeneca.ca/fr).

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

ENHERTU<sup>®</sup> est une marque déposée de Daiichi Sankyo Company, Limited, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc. Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2024

Dernière révision : 10 avril 2024