

N/Réf. : CIS 6 364 808 1

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab deruxtecan) »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 31/01/2022, recevable le 28/02/2022

Nom du demandeur : Daiichi Sankyo France

Dénomination du médicament : ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : trastuzumab deruxtecan

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Le trastuzumab deruxtecan en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2.

Avis de l'ANSM : L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique :

« Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2.

Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date :

28 AVR. 2022

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan clinique :

Le trastuzumab deruxtecan (T-DXd) est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 lié de façon covalente au deruxtecan (DXd), un inhibiteur de la topoisomérase I.

ENHERTU 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab deruxtecan) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne conditionnelle depuis le 18/01/21 en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif (HER2+) non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 (troisième ligne de traitement et plus). ENHERTU, en seconde ligne de traitement (indication de la présente demande d'accès précoce), est actuellement en cours d'évaluation au niveau européen, dans le cadre d'une demande d'extension d'indication de l'AMM.

Le cancer du sein métastatique ou non résécable HER2+ en deuxième ligne de traitement est une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme avec une médiane de survie globale d'environ 2,5 ans. Il s'agit d'une maladie invalidante avec un retentissement fort sur la qualité de vie des patients.

Le traitement de première ligne du cancer du sein non résécable ou métastatique HER2+ repose sur l'association de deux anti-HER2 : trastuzumab et pertuzumab associés à une chimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel)^{1,2}. En deuxième ligne, KADCYLA (trastuzumab emtansine, T-DM1) est le traitement de référence depuis 2015 (sur la base des données de l'étude pivot EMILIA). Il s'agit d'un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 (trastuzumab) lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules. A noter que les patients présentant une récurrence métastatique dans les 6 mois après l'administration d'un traitement (néo)adjuvant contenant du trastuzumab (patients dits rapidement progressseurs) sont traités selon les recommandations de deuxième ligne métastatique.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du T-DXd dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2 repose sur les résultats de l'étude de phase III DESTINY-BREAST03, contrôlée, randomisée, en ouvert versus T-DM1, traitement standard à cette ligne de traitement. Cette étude avait pour objectif principal de démontrer la supériorité de T-DXd par rapport au T-DM1 en termes de bénéfice en survie sans progression chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique préalablement traités par une association trastuzumab/taxane en situation métastatique ou ayant développé une maladie métastatique dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant (patients rapidement progressseurs). La Survie Sans Progression (SSP) (critère de jugement principal) revue par un comité de revue indépendant (CRI) est considérée comme un critère de jugement pertinent pour l'évaluation du bénéfice clinique du T-DXd et limite le biais d'évaluation des résultats dû au caractère ouvert de l'étude. De ce fait, le design en ouvert n'est pas un point bloquant. La survie Globale (SG) comme critère de jugement secondaire hiérarchisé est également un critère de jugement pertinent.

Au total 524 patients ont été randomisés dans l'étude DESTINY-Breast03 (population en intention de traiter - ITT). Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient globalement similaires entre les deux groupes de traitement. La majorité des patients inclus était des femmes (99,6 %) avec un âge médian de 54,3

¹ Gennari, A., F. Andre, C.H. Barrios, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021, disponible sur : <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/metastatic-breast-cancer>

² Gradishar, W.J., S.M. Moran, J. Abraham, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology - Breast Cancer Versi 1.2022. 2021, disponible sur : <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&ig=1419>

ans et un indice de performance Eastern cooperative oncology group (ECOG) 0 (62,8 %). Malgré la très faible proportion d'homme inclus, les résultats de cette étude sont considérés comme extrapolables aux hommes en ligne avec les décisions précédemment rendues par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). La plupart des patients étaient asiatiques (59,0%), européens (19,8%) et nord-américains (6,5%). La proportion de patients européens est considérée comme acceptable pour l'interprétation des résultats de l'étude.

A noter qu'environ 50% des patients inclus étaient également positifs aux récepteurs hormonaux (RH).

Seuls des patients sans métastases cérébrales (78.2%) ou avec métastases cérébrales préalablement traitées et stables (82/524 ; 21,8 %) étaient inclus.

Cinq patients (1,0%) inclus dans l'essai n'avaient reçu aucune ligne de traitement au stade métastatique. Au total, 48,3% des patients (253/524) avaient reçu une ligne de traitement antérieure au stade métastatique ou avaient rapidement progressé dans les 6 mois d'une thérapie (néo)adjuvante par trastuzumab/taxane. L'indication est restreinte à cette population de patients. A noter que les lignes de traitement ne comprennent pas l'hormonothérapie pour les patients RH+.

Dans la population ITT, à la date de la première analyse intermédiaire prévue au protocole (cut-off : 21/05/2021) avec un suivi médian de 15,5 mois dans le groupe T-DXd et 13,9 mois dans le groupe T-DM1 :

- Le traitement par T-DXd a démontré une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de 72% du risque de progression ou de décès évalué par un CRI par rapport à T-DM1 (HR = 0,28 (IC95% : [0,22 ; 0,37], $p=7,8 \times 10^{-22}$) avec une différence de taux de SSP à 12 mois de 41,7 points en faveur de T-DXd et une séparation précoce des courbes à 2 mois (critère de jugement principal).
- La SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) était immature. Les SG médianes n'étaient pas atteintes dans les deux groupes de traitement. Le Hazard Ratio est en faveur du groupe T-DXd (HR=0,55 (IC95% : [0,36 ; 0,86], $p=0,007172$). Toutefois, le seuil de significativité préfixé pour être démonstratif lors de cette analyse intermédiaire ($p \leq 0,000265$) et nécessaire pour arrêter l'étude, n'a pas été atteint. Le plan d'analyse statistique prévoit d'évaluer à nouveau ce critère secondaire hiérarchisé lors de la prochaine analyse intermédiaire.
- Le Taux de Réponse Objective (TRO) (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) confirmé (réponse complète (RC) + réponse partielle (RP)) basé sur l'évaluation en aveugle par le CRI est de 79,7% ($n=208$, IC95% : [74,3 ; 84,4]) dont 16,1% de réponses complètes et 63,6% de réponses partielles dans le groupe T-DXd et de 34,2% ($n=90$, IC95% : [28,5 ; 40,3]) dans le groupe T-DM1 dont 8,7% de RC et 25,5% de RP.

Des données de qualité de vie ont été collectées par le biais des questionnaires spécifiques EORTC QLQ-C30/QLQ-BR45 et générique EQ-5D-5L. Ces données, bien qu'attendues, restent cependant difficilement interprétables car exploratoires (critère de jugement de qualité de vie secondaire non hiérarchisé) et dans ce contexte d'étude en ouvert (questionnaires auto-complétés par les patients).

Des résultats de SSP homogènes et en faveur de T-DXd sont observés dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis incluant un traitement précédent par pertuzumab, le statut des récepteurs hormonaux et la présence d'un envahissement viscéral. L'ANSM souligne les résultats également positifs de SSP dans le sous-groupe de patients présentant des métastases cérébrales stabilisées et s'interroge sur le mécanisme d'action de l'anticorps conjugué T-DXd au niveau cérébral, ne passant en théorie pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). L'effet observé pourrait être un effet retardé de la radiothérapie ou d'une perméabilisation de la BHE dans le contexte métastatique.

L'ANSM rappelle qu'aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant des métastases cérébrales actives pour le T-DXd (la présence de métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques, ou nécessitant une thérapie avec des corticostéroïdes ou des anticonvulsivants pour contrôler les symptômes associés étaient un critère de non-inclusion dans l'essai DESTINY-Breast03). Les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021¹ et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022² indiquent que l'association tucatinib + trastuzumab + capecitabine devrait être préférée chez les patients avec métastases cérébrales actives en deuxième ligne de traitement. Cette recommandation est basée sur l'essai de phase II HER2CLIMB ayant notamment inclus 291 patients avec métastases cérébrales dont 174 (59,8%) avec métastases non traitées ou traitées et progressant, et bien que cette étude ait été réalisée chez des patients ayant reçus préalablement trastuzumab et T-DM1. Dans le cadre de cet accès précoce, une restriction d'indication aux patients présentant des métastases cérébrales traitées et stables n'est pas proposée : la population incluse dans l'essai DESTINY-Breast03 est, comme pour l'AMM de KADCYLA, bien décrite dans la section 5.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de plus, l'ANSM propose d'ajouter dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD) un critère d'éligibilité relatif à la stabilité des métastases.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté dans l'étude DESTINY-Breast03. Le profil de tolérance de T-DXd apparaît moins bon que celui de T-DM1 : au moins un événement indésirable associé au traitement (EIAT) a été rapporté chez 99,6% des patients du bras T-DXd et 95,4% des patients du bras T-DM1 ; les EIAT de grade ≥ 3 étaient rapportés chez 52,1% des patients du bras T-DXd et 48,3% des patients du bras T-DM1 ; les EIAT graves ont été rapportés chez 19,1% des patients du bras T-DXd vs. 18% des patients du bras T-DM1 ; les arrêts de traitement ont concerné 13,6% des patients du bras T-DXd et 7,3% des patients du bras T-DM1. Aucune différence n'est observée au sujet des EIAT ayant entraîné le décès (5 patients (1,9%) du bras T-DXd et 5 patients (1,9%) du bras T-DM1). Aucun de ces décès n'était considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Les EIAT les plus fréquemment rapportés étaient de nature gastro-intestinale et hématologique, en cohérence avec les profils connus de T-DXd et de T-DM1. Ces effets indésirables sont cependant acceptables au vu du profil d'efficacité de T-DXd et sont gérables par des adaptations de dose ou une prise en charge médicale. Les pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires rapportées liées au traitement étaient principalement de grade 1 et 2 et aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Le risque de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire reste le plus important identifié avec T-DXd. Le RCP encadre ces risques. Le PUT-RD de l'AP est adapté au suivi de ces effets indésirables graves pouvant être mortels (détection précoce des dyspnées et radiologies de contrôle régulières).

Suite à la présentation des résultats de l'étude DESTINY-BREAST03 lors du congrès de l'ESMO en septembre 2021, les recommandations européennes de l'ESMO et internationales du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ont été mises à jour. Ces recommandations^{1,2} placent désormais le T-DXd comme traitement de référence (I, A dans ESMO ; 1A dans NCCN) pour les patients HER2+ en deuxième ligne du traitement du cancer du sein non résécable ou métastatique chez des patients sans métastases cérébrales ou métastases cérébrales stables. Le trastuzumab emtansine (KADCYLA), précédemment considéré comme le traitement de référence, est désormais recommandé en option de traitement (I, A dans ESMO ; 2A dans NCCN) chez ces patients, lorsque que le T-DXd n'est pas disponible.

L'ANSM souligne l'importance d'aligner le libellé de l'indication revendiquée avec l'indication de Kadcyla pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein HER2+ métastatique, sur la base de la population incluse dans l'essai DESTINY-Breast03 et des recommandations de prise en charge actuelles. Cette nouvelle formulation laisse la possibilité aux prescripteurs de traiter leurs patients bons répondeurs au trastuzumab/taxane en situation précoce, par trastuzumab/pertuzumab/taxane en première ligne métastatique.

La présente demande d'accès précoce a été discutée lors du comité scientifique permanent (CSP) d'oncologie et hématologie de l'ANSM le 01/04/22. Le CSP atteste d'une balance bénéfique/risque favorable dans l'indication retenue ci-dessous³. Par rapport à l'indication souhaitée par le laboratoire, l'indication proposée par l'ANSM est modifiée pour être en accord avec les critères d'inclusion des patients de l'étude.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « ENHERTU 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique :

Le trastuzumab deruxtecan en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. »

³ Compte-rendu du CSP Onco-Hématologie du 01/04/22, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/resultats-de-recherche?filter%5Bmatching%5D=s&filter%5BstartDate%5D=&filter%5BendDate%5D=&filter%5Btext%5D=Comit%C3%A9+Oncologie+et+h%C3%A9matologie>

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de trastuzumab déruxtécán. Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab déruxtécán (voir rubrique 6.6).

Le trastuzumab déruxtécán est un anticorps conjugué contenant un anticorps monoclonal (ACm) de type IgG1 anti-HER2 humanisé ayant la même séquence d'acides aminés que le trastuzumab, produit dans des cellules de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois), lié de façon covalente au DXd, un dérivé de l'exatécán inhibiteur de la topoisomérase I, par un agent de liaison tétrapeptidique clivable. Environ 8 molécules de déruxtécán sont liées à chaque molécule d'anticorps.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc-jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résectable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2.

Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.

4.2. Posologie et mode d'administration

Enhertu doit être prescrit par un médecin et administré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab déruxtécán) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

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

Les patients traités par le trastuzumab déruxtécán doivent avoir un statut tumoral HER2 positif documenté, défini comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou comme un ratio $\geq 2,0$ par hybridation *in situ* (HIS) ou hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), déterminés en utilisant un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, le statut HER2 doit être déterminé à l'aide d'un autre test validé.

Posologie

La dose recommandée d'Enhertu est de 5,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. En fonction de la tolérance du patient, des antiémétiques peuvent être administrés conformément à la pratique locale pour la prévention ou la prise en charge des nausées et vomissements.

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

Modifications posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par Enhertu, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement conformément aux recommandations présentées dans les tableaux 1 et 2.

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

Tableau 1 : Schéma de réduction de dose

Schéma de réduction de dose (la dose initiale est de 5,4 mg/kg)	Dose à administrer
Première réduction de dose	4,4 mg/kg
Deuxième réduction de dose	3,2 mg/kg
Autre réduction de dose nécessaire	Arrêter le traitement

Tableau 2 : Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Intensité	Modification du traitement
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire	PID/pneumopathie inflammatoire asymptomatique (grade 1)	Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la résolution au grade 0, puis : • En cas de résolution dans les 28 jours ou moins suivant la date d'apparition, maintenir la dose. • En cas de résolution plus de 28 jours après la date d'apparition, diminuer la dose d'un palier (voir tableau 1). • Envisager une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).
	PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2)	• Arrêter définitivement le traitement par Enhertu. • Instaurer rapidement une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).
Neutropénie	Grade 3 ($0,5$ à moins de $1,0 \times 10^9/L$)	• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2, puis maintenir la dose.
	Grade 4 (moins de $0,5 \times 10^9/L$)	• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la régression à un grade ≤ 2. • Diminuer la dose d'un palier (voir tableau 1).
Neutropénie fébrile	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1,0 \times 10^9/L$ et température $> 38,3$ °C ou température ≥ 38 °C persistant pendant plus d'une heure	• Interrompre le traitement par Enhertu jusqu'à la résolution. • Diminuer la dose d'un palier (voir tableau 1).

Effet indésirable	Intensité		Modification du traitement
Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)	FEVG > 45 % et diminution absolue de 10 % à 20 % par rapport à la valeur initiale		Poursuivre le traitement par Enhertu.
	FEVG de 40 % à 45 %	et diminution absolue < 10 % par rapport à la valeur initiale	- Poursuivre le traitement par Enhertu. - Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines.
		et diminution absolue de 10 % à 20 % par rapport à la valeur initiale	- Interrompre le traitement par Enhertu. - Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines. - En l'absence de récupération de la FEVG dans les 10 % de la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement par Enhertu. - En cas de récupération de la FEVG dans les 10 % de la valeur initiale, reprendre le traitement par Enhertu à la même dose.
	FEVG < 40 % ou diminution absolue > 20 % par rapport à la valeur initiale		- Interrompre le traitement par Enhertu. - Répéter la mesure de la FEVG dans les trois semaines. - En cas de confirmation de FEVG < 40 % ou de diminution absolue > 20 % par rapport à la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement par Enhertu.
	Insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique		Arrêter définitivement le traitement par Enhertu.

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

Oubli ou retard de dose

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 et < 90 mL/min) ou modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min) (voir rubrique 5.2). La nécessité éventuelle d'un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ne peut pas être déterminée en raison de l'insuffisance de données. Une incidence accrue de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire de grades 1 et 2 conduisant à un arrêt de traitement a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère doivent être étroitement surveillés pour les effets indésirables incluant PID/pneumopathie inflammatoire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), quelle que soit la valeur de l'aspartate aminotransférase (ASAT). La nécessité éventuelle d'un ajustement de la posologie chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN, quelle que soit la valeur de l'ASAT, ne peut pas être déterminée en raison de l'insuffisance de données ; par conséquent, ces patients doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Enhertu chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. Enhertu doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé et administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab deruxtecán) et non le trastuzumab emtansine.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire ont été rapportés avec Enhertu (voir rubrique 4.8). Des issues fatales ont été observées. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement toute toux, dyspnée, fièvre et/ou toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires. Les patients doivent être surveillés afin que les signes et symptômes de PID/pneumopathie inflammatoire puissent être détectés. Des investigations doivent être réalisées rapidement en cas de signes de PID/pneumopathie inflammatoire. Des examens d'imagerie, de préférence par tomodensitométrie (TDM), doivent être réalisés en cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire. La consultation auprès d'un pneumologue doit être envisagée. En cas de PID/pneumopathie inflammatoire asymptomatique (grade 1), une corticothérapie (par exemple $\geq 0,5$ mg/kg/jour de prednisolone ou équivalent) doit être envisagée. Le traitement par Enhertu doit être interrompu jusqu'à la résolution au grade 0 et peut être repris conformément aux instructions figurant dans le tableau 2 (voir rubrique 4.2). En cas de PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2), une corticothérapie (par exemple ≥ 1 mg/kg/jour de prednisolone ou équivalent) doit être instaurée rapidement et poursuivie pendant au moins 14 jours, suivie d'une diminution progressive sur au moins 4 semaines. Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement chez les patients chez lesquels une PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2) est diagnostiquée (voir rubrique 4.2). Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ou les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère peuvent présenter un risque accru de développer une PID/pneumopathie inflammatoire et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.2).

Neutropénie

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

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

Des cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ont été observés avec les traitements anti-HER2. Un examen standard de la fonction cardiaque (échocardiographie ou

ventriculographie isotopique) doit être réalisé pour évaluer la FEVG avant l'instauration du traitement par Enhertu et à intervalles réguliers pendant le traitement si le tableau clinique le justifie. Le traitement par Enhertu doit être interrompu en cas de diminution de la FEVG. Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement en cas de confirmation de FEVG < 40 % ou de diminution absolue > 20 % par rapport à la valeur initiale. Le traitement par Enhertu doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique (voir rubrique 4.2).

Toxicité embryonnaire et fœtale

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

Chez les femmes en âge de procréer, la présence éventuelle d'une grossesse doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par Enhertu. La patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après la dernière perfusion d'Enhertu. Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent être informés qu'ils doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière perfusion d'Enhertu (voir rubrique 4.6).

Insuffisance hépatique modérée ou sévère

Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée sont limitées et il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Le métabolisme et l'excrétion hépatobiliaire étant les principales voies d'élimination du DXd, l'inhibiteur de la topoisomérase I, Enhertu doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante avec le ritonavir, un inhibiteur d'OATP1B, du CYP3A et de la P-gp ou avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une augmentation non cliniquement significative (d'environ 10 à 20 %) des expositions au trastuzumab dérxutécane ou à l'inhibiteur de la topoisomérase I libéré, le DXd. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de trastuzumab dérxutécane avec des médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP3A ou des transporteurs OATP1B ou P-gp (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Chez les femmes en âge de procréer, la présence éventuelle d'une grossesse doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par Enhertu.

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

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

Grossesse

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

L'administration d'Enhertu chez les femmes enceintes n'est pas recommandée et les patientes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus avant qu'elles ne deviennent enceintes. Les

patientes qui découvrent qu'elles sont enceintes doivent contacter immédiatement leur médecin. En cas de grossesse survenant pendant le traitement par Enhertu ou dans les sept mois suivant la fin du traitement, une surveillance étroite est recommandée.

Allaitement

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

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques de la fertilité avec le trastuzumab déruxécane. Selon les résultats des études de toxicologie effectuées chez l'animal, Enhertu peut altérer les fonctions de reproduction et la fertilité masculines. On ne sait pas si le trastuzumab déruxécane ou ses métabolites sont présents dans le liquide séminal. Avant l'instauration du traitement, il doit être recommandé aux patients de se faire conseiller sur la conservation du sperme. Les patients ne doivent pas faire de don de sperme ni demander de congélation du sperme pendant toute la période de traitement par Enhertu et pendant au moins quatre mois après la fin du traitement.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de tolérance des patients traités par Enhertu à 5,4 mg/kg dans le cadre des essais cliniques pan-tumeurs ont été regroupées (n=573). Dans cette population, la durée médiane du traitement était de 11,3 mois (intervalle : 0,7 à 37,9 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées (77,0 %), fatigue (57,2 %), vomissements (46,8 %), alopecie (38,0 %), neutropénie (34,6 %), constipation (33,9 %), diminution de l'appétit (33,7 %), anémie (32,3 %), diarrhée (30,7 %), douleur musculosquelettique (27,4 %), élévation des transaminases (24,4 %), leucopénie (24,1 %), thrombopénie (23,0 %) et infection des voies respiratoires supérieures (22,7 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 des Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE v.5.0) étaient : neutropénie (17,5 %), anémie (8,4 %), fatigue (6,3 %), nausées (6,3 %), leucopénie (5,9 %), thrombopénie (5,8 %), lymphopénie (4,4 %), hypokaliémie (4,0 %), élévation des transaminases (2,8 %), vomissements (2,6 %), diarrhée (2,1 %), pneumonie (1,4 %), neutropénie fébrile (1,4 %) et diminution de l'appétit (1,2 %). Des effets indésirables de grade 5, y compris des pneumopathies interstitielles diffuses (1,4 %), ont été rapportés chez 1,6 % des patients.

Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 33,9 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'interruption du traitement étaient : neutropénie (14,0 %), fatigue (3,8 %), leucopénie (3,7 %), thrombopénie (3,3 %), anémie (3,3 %), infection des voies respiratoires supérieures (3,0 %), nausées (2,6 %), pneumopathie interstitielle diffuse (2,4 %) et pneumonie (2,3 %). Des réductions de dose ont été rapportées chez 18,8 % des patients traités par Enhertu. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : nausées (4,9 %), fatigue (3,7 %) et neutropénie (3,0 %). Le traitement par Enhertu a été arrêté en raison d'un effet indésirable chez 11,9 % des patients. La pneumopathie interstitielle diffuse était l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement (8,6 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu au moins une dose d'Enhertu dans les études cliniques sont présentés dans le tableau 3. Les effets indésirables sont présentés par classe de

systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par le trastuzumab déruxécane 5,4 mg/kg pour plusieurs types de tumeurs

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou terme groupé	Fréquence
Infections et infestations	
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent
Pneumonie	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Neutropénie ^b	Très fréquent
Anémie ^c	Très fréquent
Leucopénie ^d	Très fréquent
Thrombopénie ^e	Très fréquent
Lymphopénie ^f	Très fréquent
Neutropénie fébrile	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypokaliémie ^g	Très fréquent
Diminution de l'appétit	Très fréquent
Déshydratation	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées ^h	Très fréquent
Sensations vertigineuses	Très fréquent
Dysgueusie	Fréquent
Affections oculaires	
Vision floue	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Pneumopathie interstitielle diffuse ⁱ	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent
Toux	Très fréquent
Épistaxis	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Très fréquent
Vomissements	Très fréquent
Diarrhée	Très fréquent
Douleurs abdominales ^j	Très fréquent
Constipation	Très fréquent

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou terme groupé	Fréquence
Stomatite ^k	Très fréquent
Dyspepsie	Très fréquent
Affections hépatobiliaires	
Elévation des transaminases ^l	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Alopécie	Très fréquent
Rash ^m	Fréquent
Hyperpigmentation cutanée ⁿ	Fréquent
Prurit	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Douleurs musculosquelettiques ^o	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue ^p	Très fréquent
Fièvre	Très fréquent
Œdème périphérique	Fréquent
Investigations	
Diminution de la fraction d'éjection ^q	Très fréquent
Diminution du poids	Très fréquent
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Fréquent
Elévation de la bilirubine sanguine ^r	Fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Réactions à la perfusion ^s	Fréquent

^a Inclut grippe, syndrome grippal, nasopharyngite, pharyngite, sinusite, rhinite et infection des voies respiratoires supérieures.

^b Inclut neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

^c Inclut anémie, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre d'érythrocytes et diminution de l'hématocrite.

^d Inclut leucopénie et diminution du nombre de leucocytes.

^e Inclut thrombopénie et diminution du nombre de plaquettes.

^f Inclut lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.

^g Inclut hypokaliémie et diminution du potassium sanguin.

^h Inclut céphalées, céphalée d'origine sinusienne et migraine.

ⁱ Le terme « pneumopathie interstitielle diffuse » inclut les événements ayant été évalués comme constituant une pneumopathie interstitielle diffuse : pneumopathie inflammatoire (n = 34), pneumopathie interstitielle diffuse (n = 24), pneumonie organisée cryptogénique (n = 4), pneumonie (n = 1), masse pulmonaire (n = 1), insuffisance respiratoire aiguë (n = 1), infiltration pulmonaire (n = 1), lymphangite (n = 1), fibrose pulmonaire (n = 1), insuffisance respiratoire (n = 4) et alvéolite (n = 2).

^j Inclut gêne abdominale, douleurs gastro-intestinales, douleurs abdominales, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

^k Inclut stomatite, aphtes, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, vésication de la muqueuse buccale et éruption de la muqueuse buccale.

^l Inclut élévation des aminotransférases, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de l'alanine aminotransférase, augmentation des gamma-glutamyltransférases, test de la fonction hépatique anormal et fonction hépatique anormale.

^m Inclut rash, rash pustuleux et rash maculopapuleux.

ⁿ Inclut hyperpigmentation de la peau, décoloration de la peau et trouble de la pigmentation.

^o Inclut mal de dos, myalgie, douleur aux extrémités, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires, douleur osseuse, douleurs au cou, douleur musculosquelettique à la poitrine et gêne au niveau des membres.

^p Inclut asthénie, fatigue, malaise et léthargie.

^q Inclut les paramètres paracliniques de diminution de la FEVG (n = 86) et/ou les termes préférentiels diminution de la fraction d'éjection (n = 12), insuffisance cardiaque (n = 1), insuffisance cardiaque congestive (n = 1) et dysfonctionnement ventriculaire gauche (n=1).

^r Inclut augmentation de la bilirubine sanguine, hyperbilirubinémie, augmentation de la bilirubine conjuguée et augmentation de la bilirubine non conjuguée.

^s Les cas de réactions à la perfusion incluent : réaction à la perfusion (n = 11), hypersensibilité (n = 2) et bouffées congestives (n = 1).

Description de certains effets indésirables

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

Dans les études cliniques pan-tumeurs (n = 573), 12,0 % des patients traités par Enhertu à la dose de 5,4 mg/kg ont eu une pneumopathie interstitielle diffuse. Dans la majorité des cas, la PID était de grade 1 (2,6 %) et de grade 2 (7,3 %). Des cas de grade 3 ont été rapportés chez 0,7 % des patients et aucun cas de grade 4 n'a été rapporté. Des événements de grade 5 sont survenus chez 1,4 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 5,5 mois (plage : 1,1 à 20,8 mois) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans les études cliniques pan-tumeurs (n = 619), 16,6 % des patients traités par Enhertu à la dose de 6,4 mg/kg ont eu une pneumopathie interstitielle diffuse. La plupart des cas de pneumopathies interstitielles diffuses étaient de grade 1 (4,7 %) et de grade 2 (8,4 %). Des cas de grade 3 ont été rapportés chez 1,5 % des patients et des cas de grade 4 ont été rapportés chez 0,2 % des patients. Des événements de grade 5 sont survenus chez 1,9 % des patients. Un patient souffrait d'une pneumopathie interstitielle diffuse préexistante qui s'est aggravée après le traitement, entraînant une pneumopathie interstitielle diffuse de grade 5. Le délai médian d'apparition des premiers symptômes était de 4,2 mois (intervalle : -0,5 à 21,0).

Neutropénie

Dans les études cliniques pan-tumeurs (n = 573), incluant des patients traités par Enhertu à la dose de 5,4 mg/kg, des cas de neutropénie ont été rapportés chez 34,6 % des patients et les événements étaient de grade 3 ou 4 chez 17,5 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 54 jours (plage : 1 jour à 18 mois) et la durée médiane du premier événement était de 22 jours (plage : 2 jours à 9,0 mois). Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 1,4 % des patients (voir rubrique 4.2).

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

Dans les études cliniques pan-tumeurs (n = 573) incluant des patients traités par Enhertu à la dose de 5,4 mg/kg une diminution de la FEVG a été rapportée chez 15 patients (2,6 %), dont deux (0,3 %) de grade 1, onze (1,9 %) de grade 2, et deux (0,3 %) de grade 3. Sur une population de 539 patients, la fréquence observée de diminution de la FEVG sur la base des paramètres paracliniques (échocardiographie ou ventriculographie isotopique) était de 85 cas de grade 2 (15,8 %) et de un cas (0,2 %) de grade 3. Enhertu n'a pas été étudié chez les patients ayant une FEVG inférieure à 50 % avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.2).

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité d'immunogénicité. Pour l'ensemble des doses testées dans les études cliniques, 2,1 % des patients évaluable (27/1311) avaient développé des anticorps contre le trastuzumab déruxécane après le traitement par Enhertu. L'incidence des anticorps neutralisants contre le trastuzumab déruxécane était de 0,1 % (1/1311). Il n'a pas été observé d'association entre le développement d'anticorps et les réactions de type allergique.

Population pédiatrique

La sécurité n'a pas été établie dans cette population.

Sujets âgés

Dans les études cliniques pan-tumeurs (n = 573) incluant des patients traités par Enhertu à la dose de 5,4 mg/kg, 25,0 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 4,2 % étaient âgés de 75 ans et plus. Il a été observé une incidence supérieure d'effets indésirables de grades 3 et 4 chez les patients âgés

de 65 ans et plus (51,7 %) par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans (41,4 %), ce qui a entraîné un taux plus élevé d'arrêts du traitement en raison d'effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

La dose maximale tolérée de trastuzumab déruxécán n'a pas été établie. Dans les études cliniques, il n'a pas été testé de doses uniques supérieures à 8,0 mg/kg. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin que des signes ou symptômes d'effets indésirables puissent être détectés et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, inhibiteurs HER2 (anti-HER2) (récepteur du facteur de croissance épidermique humain), code ATC : L01FD04.

Mécanisme d'action

Enhertu, trastuzumab déruxécán, est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2. L'anticorps est une IgG1 anti-HER2 humanisée couplée au déruxécán (DXd), un inhibiteur de la topoisomérase I, par un agent de liaison tétrapeptidique clivable. L'anticorps conjugué est stable dans le plasma. La fonction de la composante anticorps est de se lier aux récepteurs HER2 exprimés à la surface de certaines cellules tumorales. Après la liaison, le complexe trastuzumab déruxécán est alors internalisé et l'agent de liaison est clivé dans la cellule par des enzymes lysosomales dont l'expression est régulée positivement dans les cellules cancéreuses. Une fois libéré, le DXd qui diffuse à travers la membrane provoque des lésions de l'ADN et la mort cellulaire par apoptose. Le DXd, un dérivé de l'exatécán, est environ 10 fois plus puissant que le SN-38, le métabolite actif de l'irinotécán.

Des études *in vitro* indiquent que la composante anticorps du trastuzumab déruxécán, qui possède la même séquence d'acides aminés que le trastuzumab, se lie également au récepteur FcγRIIIa et à la fraction C1q du complément. L'anticorps induit une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) dans les cellules humaines de cancer du sein qui surexpriment HER2. En outre, l'anticorps inhibe la signalisation par la voie phosphatidyl-inositol-3 kinase (PI3-K) dans les cellules humaines de cancer du sein qui surexpriment HER2.

Efficacité clinique

DESTINY-Breast03

L'efficacité et la sécurité d'Enhertu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast03, une étude de phase III, randomisée, multicentrique et en ouvert, menée chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique ayant reçu un traitement préalable par trastuzumab et taxane en situation métastatique ou ayant développé une maladie métastatique dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant.

Des échantillons de tissus tumoraux archivés étaient requis pour confirmer la positivité HER2, définie comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou un statut positif par hybridation *in situ* (HIS). Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire nécessitant un traitement par stéroïdes ou présentant une PID/pneumopathie inflammatoire lors de la sélection, les patients présentant des métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques, les patients ayant des antécédents de cardiopathie, et les patients ayant reçu un traitement antérieur par un anticorps conjugué anti-HER2 dans un contexte métastatique étaient exclus de l'étude. Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir Enhertu 5,4 mg/kg (n = 261) ou trastuzumab emtansine 3,6 mg/kg (n = 263) administrés en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut des récepteurs hormonaux, du traitement antérieur par pertuzumab et des antécédents de maladie viscérale. Les traitements ont été administrés jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou une toxicité inacceptable.

Concernant l'efficacité, le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) selon RECIST v1.1. La survie globale (SG) était un critère secondaire clé d'évaluation de l'efficacité. La SSP basée sur l'évaluation de l'investigateur, le taux de réponse objective (TRO) confirmé, la durée de réponse (DR) des résultats rapportés par les patients (RRP), et le temps d'hospitalisation étaient les critères secondaires.

Les données démographiques des patients et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. Les caractéristiques démographiques et tumorales à l'inclusion des 524 patients étaient : âge médian 54 ans (plage : 20 à 83 ans), 65 ans et plus (20,2 %), femmes (99,6 %), asiatiques (59,9 %), blancs (27,3 %), noirs ou afro-américains (3,6 %), indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (62,8 %) ou de 1 (36,8 %), statut des récepteurs hormonaux positif (51,9 %), présence d'un envahissement viscéral (73,3 %), métastases cérébrales préalablement traitées et stables (21,8 %), et nombre de patients ayant reçu une ligne de traitement préalable dans un contexte métastatique (48,3 %). Le pourcentage de patients n'ayant pas reçu de traitement préalable pour une maladie métastatique était de 9,5 %. Le pourcentage de patients ayant été traité préalablement avec du pertuzumab était de 61,1 %.

Lors de l'analyse de la SSP intermédiaire prévu au protocole et basée sur 245 événements (73 % des événements prévus pour l'analyse finale), l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP selon le CRI dans le bras Enhertu par rapport au bras trastuzumab emtansine. La survie globale (SG) était immature au moment de l'analyse.

Tableau 4: Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast03 (population en intention de traiter)

Paramètre d'efficacité	Enhertu N = 261	trastuzumab emtansine N = 263
Survie sans progression (SSP) critère de jugement principal (CRI)		
Nombre d'événements (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Médiane, mois (IC 95%)	NA (18,5 ; NE)	6,8 (5,6 ; 8,2)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,28 (0,22 ; 0,37)	
Valeur de p	p< 0,000001†	
Survie globale (SG) critère de jugement secondaire clé		
Nombre d'événements (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Médiane, mois (IC 95 %)	NA (NE ; NE)	NA (NE ; NE)
Survie à 9 mois (IC 95 %)	96,1 % (92,8 ; 97,9)	91,3 % (87,1 ; 94,2)
Hazard ratio (IC 95%)	0,55 (0,36 ; 0,86)	
Survie sans progression selon l'évaluation de l'investigateur		
Nombre d'événements (%)	78 (29,9)	168 (63,9)
Médiane, mois (IC 95 %)	25,1 (22,1 ; NE)	7,2 (6,8 ; 8,3)
Hazard ratio (IC 95%)	0,26 (0,20 ; 0,35)	
Taux de réponse objective (TRO) selon CRI		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
IC 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)
Durée de réponse selon CRI		
Médiane, mois (IC 95%)	NA (20,3 ; NE)	NA (12,6 ; NE)

IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable ; NA = non atteinte

† présenté sous la forme de 6 décimales

Figure 1: courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon CRI (population en intention de traiter)

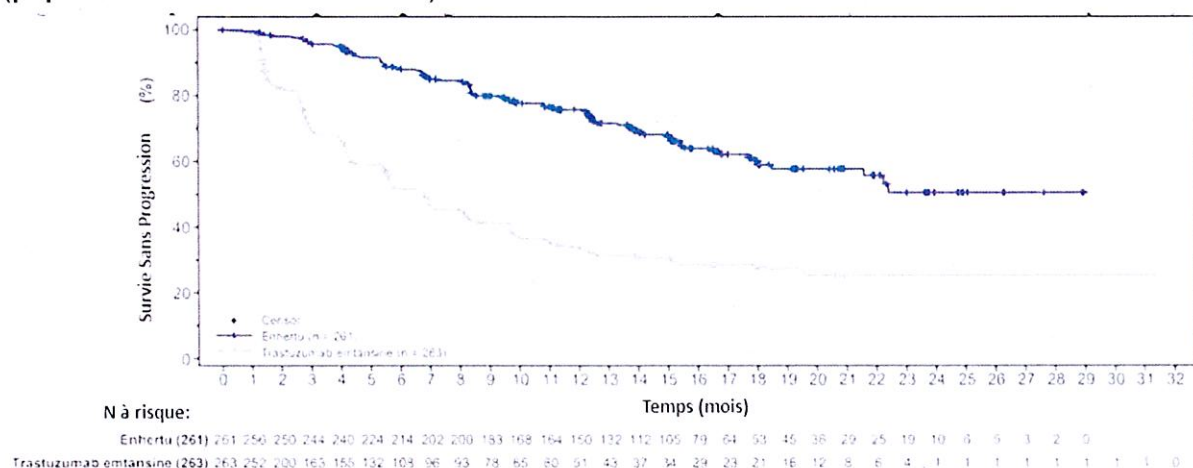
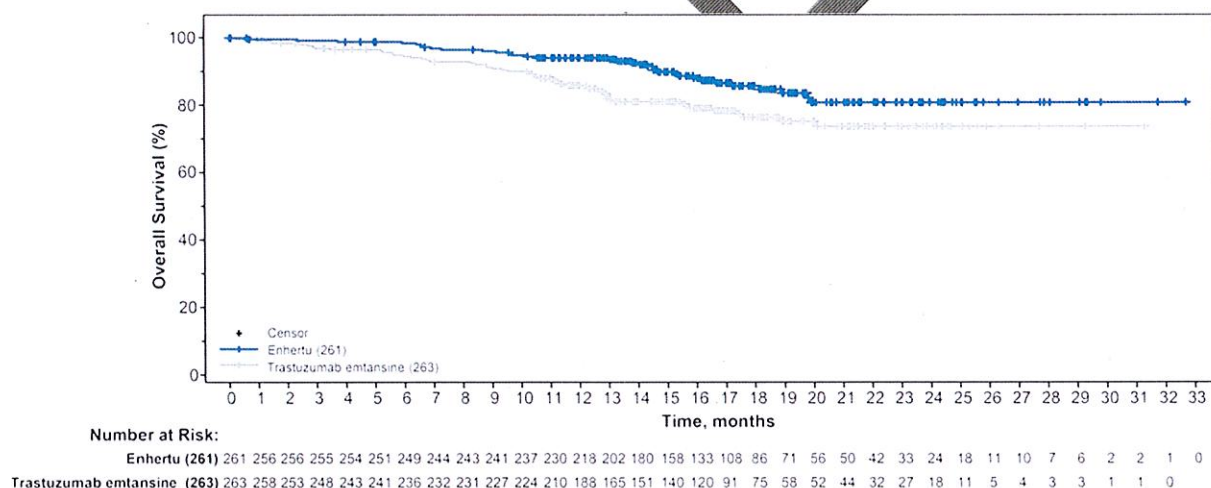


Figure 2: courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter)



Des résultats de SSP homogènes ont été observés dans tous les sous-groupes prédéfinis et évalués, incluant un traitement précédent par pertuzumab, le statut des récepteurs hormonaux et la présence d'un envahissement viscéral.

DESTINY-Breast01

L'efficacité et la sécurité d'Enherthu ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast01, une étude de phase II multicentrique en ouvert en un seul bras, menée chez des patientes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable et/ou métastatique qui avaient reçu préalablement au moins deux lignes de traitement comportant un agent anti-HER2, dont le trastuzumab emtansine (100 %), le trastuzumab (100 %) et le pertuzumab (65,8 %). Des échantillons de tissu tumoral archivés étaient requis pour confirmer la positivité HER2, définie comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou un statut positif par hybridation in situ (HIS). Les patientes ayant des antécédents de PID ou présentant une PID lors de la sélection, les patientes présentant des métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques et les patientes ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement significative étaient exclues de l'étude. Les patientes incluses présentaient au moins une lésion mesurable selon les Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1). Enherthu était administré en perfusion intraveineuse à la dose de 5,4 mg/kg toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmée selon les critères RECIST v1.1 dans la population en intention de traiter, évaluée par revue centralisée indépendante. Le critère d'efficacité secondaire était la durée de la réponse (DR).

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des 184 patientes incluses dans l'étude DESTINY-Breast01 étaient : âge médian de 55 ans (plage : 28 à 96 ans), 65 ans et plus (23,9 %), femmes (100 %), blanches (54,9 %), asiatiques (38,0 %), noires ou afro-américaines (2,2 %), indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (55,4 %) ou de 1 (44,0 %), statut des récepteurs hormonaux (positif : 52,7 %), présence d'un envahissement viscéral (91,8 %), métastases cérébrales préalablement traitées et stables (13,0 %), nombre médian de traitements antérieurs de la maladie métastatique : 5 (plage : 2 à 17), somme des diamètres des lésions cibles (< 5 cm : 42,4 %, ≥ 5 cm : 50,0 %).

Une analyse préliminaire (durée médiane de suivi de 11,1 mois [plage : 0,7 à 19,9 mois]) a montré un taux de réponse objective confirmée de 60,9 % (IC à 95 % : 53,4 ; 68,0), 6,0 % de patientes ayant obtenu une réponse complète et 54,9 % une réponse partielle ; 36,4 % des patientes présentaient une maladie stable, 1,6 % une progression de la maladie et 1,1 % n'étaient pas évaluable. La durée médiane de réponse à cette date était de 14,8 mois (IC à 95 % : 13,8 ; 16,9), avec une durée de réponse ≥ 6 mois chez 81,3 % des patientes ayant obtenu une réponse (IC à 95 % : 71,9 ; 87,8). Les résultats d'efficacité issues d'une analyse actualisée au moment du gel des données avec une durée médiane de suivi de 20,5 mois (plage : 0,7 à 31,4 mois) sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast01 (population en intention de traiter)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Taux de réponse objective confirmée (IC à 95 %)*†	61,4 % (54,0 ; 68,5)
Réponse complète (RC)	6,5 %
Réponse partielle (RP)	54,9 %
Durée de la réponse‡	
Médiane, mois (IC à 95 %)	20,8 (15,0 ; NA)
% de patientes avec durée de la réponse ≥ 6 mois (IC à 95 %)§	81,5 % (72,2 ; 88,0)

IC à 95 % du TRO calculé selon la méthode de Clopper-Pearson.

IC = intervalle de confiance.

IC à 95 % calculés selon la méthode de Brookmeyer-Crowley

* Les réponses confirmées (par revue centralisée indépendante en aveugle) étaient définies comme une RC ou RP enregistrée, confirmée par de nouveaux examens d'imagerie réalisés au moins 4 semaines après la visite au cours de laquelle la réponse avait été observée pour la première fois.

† Sur les 184 patientes, 35,9 % présentaient une maladie stable, 1,6 % une progression de la maladie et 1,1 % n'étaient pas évaluable.

‡ Inclut 73 patientes dont les données ont été censurées.

§ Selon une estimation de Kaplan-Meier.

NA = non atteinte.

Une activité antitumorale uniforme a été observée dans les sous-groupes prédéfinis en fonction d'un traitement antérieur par le pertuzumab et du statut des récepteurs hormonaux.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les volumes de distribution centraux (Vc) estimés du trastuzumab déruxtécán et de l'inhibiteur de la topoisomérase I, le DXd, sont respectivement de 2,71 litres et 27,0 litres.

In vitro, le taux moyen de liaison du DXd aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 97 %.

In vitro, le rapport des concentrations sang/plasma du DXd est d'environ 0,6.

Biotransformation

Le trastuzumab déruxtécán est clivé dans la cellule par des enzymes lysosomales pour libérer le DXd.

Il est attendu que l'anticorps monoclonal IgG1 anti-HER2 humanisé soit dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques de la même façon que les IgG endogènes.

Des études de métabolisme *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que le DXd est métabolisé principalement par le CYP3A4 par des voies oxydatives.

Élimination

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, après administration par voie intraveineuse de trastuzumab déruxtécán chez des patients présentant un cancer du sein HER2+, la clairance estimée du trastuzumab déruxtécán est de 0,42 L/jour et celle du DXd est de 19,4 L/heure. Lors du cycle 3, la demi-vie d'élimination apparente (t_{1/2}) du trastuzumab déruxtécán et du DXd libéré est d'environ 7 jours. Une accumulation modérée du trastuzumab déruxtécán (environ 35 % lors du cycle 3 par rapport au cycle 1) a été observée.

Après administration de DXd par voie intraveineuse chez le rat, le produit était éliminé principalement dans les fèces par voie hépatobiliaire. Le DXd était le composant le plus abondant dans les urines, les fèces et la bile. Après administration unique de trastuzumab déruxtécán par voie intraveineuse (6,4 mg/kg) chez le singe, le DXd sous forme inchangée libéré était le composant le plus abondant dans les urines et les fèces. L'élimination du DXd n'a pas été étudiée chez l'homme.

Interactions *in vitro*

Effets d'Enhertu sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Les études *in vitro* indiquent que le DXd n'est pas un inhibiteur des principales enzymes du CYP450 incluant les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A. Les études *in vitro* indiquent que le DXd n'est pas un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ou BSEP.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique d'Enhertu

In vitro, le DXd est un substrat de la P-gp, d'OATP1B1, d'OATP1B3, de MATE2-K, de MRP1 et de la BCRP. Il n'est pas attendu d'interactions cliniquement significatives avec les médicaments qui sont des substrats des transporteurs MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 ou BCRP (voir rubrique 4.5).

Linéarité/non-linéarité

Après administration par voie intraveineuse, l'exposition au trastuzumab déruxtécán et au DXd libéré augmente de façon proportionnelle à la dose dans la plage de doses de 3,2 mg/kg à 8,0 mg/kg (environ 0,6 à 1,5 fois la dose recommandée), avec une variabilité interindividuelle faible à modérée. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, la variabilité interindividuelle était d'environ 25 % pour la clairance du trastuzumab déruxtécán et du DXd et d'environ 16 % et 42 % respectivement pour le volume de distribution central. La variabilité intra-individuelle des valeurs de l'ASC (aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps) du trastuzumab déruxtécán et du DXd était d'environ 8 % et 14 % respectivement.

Populations particulières

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge (20 à 96 ans), le groupe ethnique, l'ethnicité, le sexe et le poids corporel n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au trastuzumab déruxtécán ou au DXd libéré.

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge (plage : 20 à 96 ans) n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab déruxtécan.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été mené d'étude spécifique chez des patients présentant une insuffisance rénale. Selon l'analyse pharmacocinétique de population ayant inclus des patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 et < 90 mL/min) ou modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min) (estimée selon la formule de Cockcroft-Gault), la pharmacocinétique du DXd libéré n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 mL/min).

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été mené d'étude spécifique chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'impact des modifications de la pharmacocinétique du trastuzumab déruxtécan chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT, n'est pas cliniquement significatif. Les données chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $> 1,5$ à $3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT, ne sont pas suffisantes pour permettre de tirer des conclusions et il n'existe pas de données chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $> 3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

Il n'a pas été mené d'études pour évaluer la pharmacocinétique du trastuzumab déruxtécan chez les enfants ou les adolescents.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, des effets toxiques ont été observés dans les organes lymphatiques et hématopoïétiques, l'intestin, les reins, les poumons, les testicules et la peau après l'administration de trastuzumab déruxtécan à des doses entraînant des niveaux d'exposition à l'inhibiteur de la topoisomérase I (DXd) inférieurs à l'exposition plasmatique chez l'homme. Chez ces animaux, l'exposition à l'anticorps conjugué était similaire ou supérieure à l'exposition plasmatique chez l'homme.

Le DXD a été clastogène dans un essai des micronoyaux sur cellules de moelle osseuse in vivo chez le rat et dans un essai d'aberrations chromosomiques sur cellules de poumon de hamster chinois in vitro et n'a pas été mutagène dans un essai de mutation réverse sur bactéries in vitro.

Il n'a pas été réalisé d'études de cancérogenèse avec le trastuzumab déruxtécan.

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques de la fertilité avec le trastuzumab déruxtécan. Selon les résultats des études de toxicologie générale effectuées chez l'animal, le trastuzumab déruxtécan peut altérer les fonctions de reproduction et la fertilité chez les mâles.

Il n'a pas été mené d'études de toxicité sur la reproduction ou le développement chez l'animal avec le trastuzumab déruxtécan. Selon les résultats des études de toxicologie générale effectuées chez l'animal, le trastuzumab déruxtécan et le DXd étaient toxiques pour les cellules à division rapide (organes lymphatiques/hématopoïétiques, intestin ou testicules) et le DXd était génotoxique, ce qui semble indiquer un potentiel d'embryotoxicité et de tératogénicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-histidine

Chlorhydrate de L-histidine monohydraté

Saccharose

Polysorbate 80

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ne pas utiliser de solution injectable de chlorure de sodium pour la reconstitution ou la dilution car cela peut provoquer la formation de particules.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

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

Solution diluée

Il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution diluée. Dans le cas contraire, la solution reconstituée diluée dans une poche à perfusion contenant une solution de glucose à 5 % peut être conservée à température ambiante (≤ 30 °C) pendant 4 heures au maximum ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ces durées de conservation débutent au moment de la reconstitution.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Enhertu est présenté en flacon en verre borosilicate jaune de type I de 10 mL fermé par un bouchon en laminé de caoutchouc butyle et résine fluorée avec opercule serti jaune en polypropylène/aluminium.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab déruxécane) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

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

Reconstitution

- La reconstitution doit être effectuée immédiatement avant la dilution.
- Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir la pleine dose. Calculer la dose (en mg), le volume total de solution d'Enhertu reconstituée nécessaire et le nombre de flacons d'Enhertu nécessaires (voir rubrique 4.2).
- Reconstituer chaque flacon de 100 mg en utilisant une seringue stérile pour injecter lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables dans chaque flacon afin d'obtenir une concentration finale de 20 mg/mL.
- Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter.
- Examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution doit être limpide et incolore à jaune clair. Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles ou si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, conserver les flacons contenant la solution d'Enhertu reconstituée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière pendant 24 heures au maximum à compter du moment de la reconstitution. Ne pas congeler.
- Le médicament reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique.

Dilution

- Diluer le volume calculé de solution d'Enhertu reconstituée dans une poche à perfusion contenant 100 mL de solution de glucose à 5 %. Ne pas utiliser de solution de chlorure de sodium (voir rubrique 6.2). L'utilisation de poches à perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine (copolymère d'éthylène et de polypropylène) est recommandée.
- Retourner doucement la poche à perfusion pour mélanger complètement la solution. Ne pas agiter.
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.
- Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, conserver à température ambiante pendant 4 heures au maximum en incluant les durées de préparation et de perfusion ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Administration

- Si la solution pour perfusion préparée a été conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), il est recommandé de la laisser s'équilibrer à température ambiante à l'abri de la lumière avant l'administration.
- Administrer Enhertu en perfusion intraveineuse stricte, avec un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) ou en polysulfone (PS) de 0,20 ou 0,22 micron.
- La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus (voir rubrique 4.2).
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.
- Ne pas mélanger Enhertu avec d'autres médicaments ni administrer d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

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

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

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PROJET

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab déruxtécan**

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient : 100 mg de trastuzumab déruxtécan.
Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab déruxtécan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

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

Exploitant

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 550 792 9 3

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSEUDES**

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

trastuzumab déruxtécan

Voie IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 mg

6. AUTRES

Cytotoxique

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab déruxtécán

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament** : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Enhertu et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Enhertu ?
3. Comment Enhertu est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enhertu ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE ENHERTU ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : antinéoplasiques, anticorps monoclonaux - L01XC41

Qu'est-ce qu'Enhertu

Enhertu est un médicament anticancéreux qui contient la substance active trastuzumab déruxtécán. Une partie du médicament est un anticorps monoclonal qui se lie sélectivement aux cellules qui possèdent la protéine HER2 à leur surface (appelées HER2 positives), comme c'est le cas de certaines cellules du cancer du sein. L'autre partie active d'Enhertu est le DXd, une substance qui tue les cellules cancéreuses. Lorsque le médicament s'est lié aux cellules cancéreuses HER2 positives, le DXd pénètre dans les cellules et les tue.

Dans quel cas Enhertu est-il utilisé

Enhertu est utilisé pour traiter les patients adultes :

- qui présentent un **cancer du sein HER2 positif** qui s'est étendu à d'autres parties du corps ou dont la tumeur ne peut pas être retirée par voie chirurgicale, et
- chez lesquels un autre traitement spécifique du cancer du sein HER2 positif a été essayé.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR ENHERTU ?

Vous ne devez jamais recevoir Enhertu

- si vous êtes allergique au trastuzumab déruxtécán ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous ne savez pas avec certitude si vous êtes allergique, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Enhertu.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Enhertu ou pendant le traitement si vous présentez :

- une toux, un essoufflement, de la fièvre ou d'autres problèmes respiratoires nouveaux ou en aggravation. Ce pourrait être des symptômes d'une maladie pulmonaire grave et susceptible d'engager le pronostic vital appelée pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie inflammatoire. Des antécédents de maladie pulmonaire ou de problèmes rénaux peuvent augmenter le risque de développer une pneumopathie interstitielle diffuse. Votre médecin devra peut-être surveiller vos poumons pendant que vous prenez ce médicament ;
- des frissons, de la fièvre, des aphtes buccaux, des douleurs abdominales ou une douleur en urinant. Ce pourrait être des symptômes d'une infection causée par un nombre faible de globules blancs dans votre sang appelés neutrophiles ;
- un essoufflement nouveau ou en aggravation, une toux, une fatigue, un gonflement des chevilles ou des jambes, des battements de cœur irréguliers, une prise de poids subite, des sensations vertigineuses ou un évanouissement. Ce pourrait être des symptômes d'une affection dans laquelle le cœur ne peut pas pomper correctement le sang (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) ;
- des troubles au niveau du foie. Il pourra être nécessaire que votre médecin surveille votre fonction hépatique pendant votre traitement par ce médicament.

Votre médecin demandera des examens avant et pendant le traitement par Enhertu.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Enhertu n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans, car il n'existe pas de données sur son efficacité dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Enhertu

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement, contraception et fertilité

• Grossesse

Enhertu **n'est pas recommandé** pendant la grossesse car ce médicament peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître.

Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous planifiez une grossesse avant ou pendant le traitement.

• Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Enhertu et pendant au moins sept mois après votre dernière perfusion, car on ne sait pas si Enhertu passe dans le lait maternel. Parlez-en à votre médecin.

• Contraception

Vous devez utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par Enhertu.

Les femmes traitées par Enhertu doivent continuer à utiliser une contraception pendant au moins sept mois après la dernière perfusion d'Enhertu.

Les hommes traités par Enhertu ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace :

- pendant le traitement, et
- pendant au moins quatre mois après la dernière perfusion d'Enhertu.

Adressez-vous à votre médecin pour savoir quelle est la méthode contraceptive préférable pour vous. Adressez-vous également à votre médecin avant d'arrêter votre contraception.

• Fertilité

Il est recommandé aux hommes traités par Enhertu de ne pas concevoir d'enfant pendant quatre mois après la fin du traitement et de se faire conseiller sur la conservation du sperme avant le traitement, car le médicament peut diminuer la fertilité masculine. Par conséquent, vous devez en parler avec votre médecin avant le début du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Enhertu diminue votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Vous devez être prudent(e) si vous vous sentez fatigué(e) ou si vous présentez des sensations vertigineuses ou des maux de tête.

3. COMMENT ENHERTU EST-IL ADMINISTRE ?

Enhertu vous sera administré en milieu hospitalier :

- La dose recommandée d'Enhertu est de 5,4 mg par kilogramme de poids, administrée toutes les trois semaines.
- Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera Enhertu en perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine.
- Votre première perfusion sera administrée en 90 minutes. Si celle-ci se passe bien, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 minutes.
- Votre médecin déterminera le nombre de perfusions que vous devez recevoir.
- Si vous présentez des symptômes liés à la perfusion, votre médecin ou infirmier/ère pourra ralentir la perfusion ou interrompre ou arrêter votre traitement.
- Avant et pendant le traitement par Enhertu, votre médecin demandera des examens qui pourront comprendre :
 - des analyses de sang pour contrôler vos taux de cellules sanguines et le fonctionnement de votre foie et de vos reins ;
 - des examens pour contrôler le fonctionnement de votre cœur et de vos poumons.
- Il pourra décider de diminuer votre dose ou d'arrêter temporairement ou définitivement votre traitement en fonction des effets indésirables que vous présentez.

Si vous manquez un rendez-vous pour l'administration d'Enhertu

Contactez immédiatement votre médecin pour planifier à nouveau votre rendez-vous.

Il est très important de ne pas omettre une dose de ce médicament.

Si vous arrêtez de recevoir Enhertu

N'arrêtez pas le traitement par Enhertu sans en parler avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Informez votre médecin si vous présentez tout effet indésirable, y compris des effets indésirables qui ne sont pas mentionnés dans cette notice.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessous. Ils pourraient être des signes d'une affection grave ou susceptible d'engager le pronostic vital. L'administration immédiate d'un traitement médical peut contribuer à éviter que ces problèmes s'aggravent.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- maladie pulmonaire appelée pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie inflammatoire se manifestant par des symptômes qui peuvent comprendre : toux, essoufflement, fièvre ou autres problèmes respiratoires nouveaux ou en aggravation ;
- infection causée par un nombre faible de neutrophiles (un type de globules blancs) dans votre sang, se manifestant par des symptômes qui peuvent comprendre : frissons, fièvre, aphtes buccaux, douleurs abdominales ou douleur en urinant ;
- problème cardiaque appelé diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche se manifestant par des symptômes qui peuvent comprendre : essoufflement nouveau ou en aggravation, toux, fatigue, gonflement des chevilles ou des jambes, battements de cœur irréguliers, prise de poids subite, sensations vertigineuses ou évanouissement.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- nausées (envie de vomir), vomissements ;

- fatigue ;
- chute de cheveux ;
- diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes montrée par les analyses de sang ;
- constipation ;
- diminution de l'appétit ;
- diarrhée ;
- douleurs musculaires et osseuses ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques telles que les transaminases montrée par les analyses de sang ;
- infections du nez et de la gorge, y compris symptômes pseudo-grippaux (similaires à ceux de la grippe) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales, douleurs gastriques ;
- formation de vésicules (bulles) dans ou autour de la bouche ;
- toux ;
- taux faible de potassium dans le sang montré par les analyses de sang ;
- perte de poids ;
- difficultés respiratoires ;
- saignements de nez ;
- sensations de vertige ;
- fièvre.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- gonflement des chevilles et des pieds ;
- éruption cutanée ;
- augmentation des taux de bilirubine, de phosphatase alcaline ou de créatinine montrée par les analyses de sang ;
- infection des poumons ;
- altération du goût/mauvais goût dans la bouche ;
- décoloration de la peau ;
- démangeaisons ;
- sensation de soif, bouche sèche ;
- vision floue ;
- réactions liées à la perfusion du médicament qui peuvent comprendre : fièvre, frissons, bouffées congestives (rougeur), démangeaisons ou éruption cutanée ;
- fièvre accompagnée d'une diminution du nombre de globules blancs appelés neutrophiles.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ENHERTU ?

Enhertu sera conservé par les professionnels de santé dans l'établissement où vous recevez le traitement. Les informations concernant la conservation sont les suivantes :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte extérieure et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- La solution pour perfusion préparée est stable pendant une durée allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière et doit ensuite être éliminée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Enhertu

- La substance active est le trastuzumab déruxtécan.
Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de trastuzumab déruxtécan. Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab déruxtécan.
- Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80.

Qu'est-ce que Enhertu et contenu de l'emballage extérieur

Enhertu est une poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc-jaunâtre présentée dans un flacon en verre jaune transparent muni d'un bouchon en caoutchouc, d'une bague en aluminium et d'un opercule en plastique.

Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

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

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

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

Fabricant

DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH
LUITPOLDSTRASSE 1
85276 PFAFFENHOFEN
ALLEMAGNE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA} > < {mois AAAA} >

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est nécessaire de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab déruxtécan) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

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

Reconstitution

- La reconstitution doit être effectuée immédiatement avant la dilution.
- Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir la pleine dose. Calculer la dose (en mg), le volume total de solution d'Enhertu reconstituée nécessaire et le nombre de flacons d'Enhertu nécessaires.

- Reconstituer chaque flacon de 100 mg en utilisant une seringue stérile pour injecter lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables dans chaque flacon afin d'obtenir une concentration finale de 20 mg/mL.
- Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter.
- Examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution doit être limpide et incolore à jaune clair. Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles ou si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, conserver les flacons contenant la solution d'Enhertu reconstituée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière pendant 24 heures au maximum à compter du moment de la reconstitution. Ne pas congeler.
- Le médicament reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique.

Dilution

- Diluer le volume calculé de solution d'Enhertu reconstituée dans une poche à perfusion contenant 100 mL de solution de glucose à 5 %. Ne pas utiliser de solution de chlorure de sodium. L'utilisation de poches à perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine (copolymère d'éthylène et de polypropylène) est recommandée.
- Retourner doucement la poche à perfusion pour mélanger complètement la solution. Ne pas agiter.
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.
- Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, conserver à température ambiante pendant 4 heures au maximum en incluant les durées de préparation et de perfusion ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Administration

- Si la solution pour perfusion préparée a été conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), il est recommandé de la laisser s'équilibrer à température ambiante à l'abri de la lumière avant l'administration.
- Administrer Enhertu en perfusion intraveineuse stricte, avec un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) ou en polysulfone (PS) de 0,20 ou 0,22 micron.
- La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.
- Ne pas mélanger Enhertu avec d'autres médicaments ni administrer d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.