

Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **ENHERTU®**

Trastuzumab déruxtécán pour injection

Produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant

Poudre pour reconstitution d'un concentré à diluer pour perfusion intraveineuse

100 mg de trastuzumab déruxtécán

Norme reconnue

Antinéoplasique

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) en monothérapie, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) positif inopérable localement avancé ou métastatique qui ont déjà reçu un traitement à base de trastuzumab, et
- le traitement des patients adultes atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'immunohistochimie [IHC]) inopérables ou métastatiques qui ont déjà reçu un traitement à action générale et qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes,

a reçu l'autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats d'études permettant de vérifier son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour obtenir de plus amples renseignements sur ENHERTU, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments.

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) en monothérapie, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu un traitement par le trastuzumab emtansine (T-DM1),
- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu au moins un traitement anti-HER2 soit pour une maladie métastatique, soit comme traitement néoadjuvant ou adjuvant avec une récurrence de la maladie pendant ce traitement ou dans les 6 mois suivant la fin de ce dernier,
- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs (RH+), à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif au test d'hybridation *in situ* [ISH]) ou à ultrafaible expression de HER2 (score de 0 à l'IHC avec coloration de la membrane) qui ont déjà reçu au moins une endocrinothérapie pour une

maladie métastatique et à qui une endocrinothérapie ne convient pas comme ligne suivante de traitement, et

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

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

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca/fr

Date d'approbation :
2025-10-27

Numéro de contrôle : 291846

© AstraZeneca Canada Inc. 2025

ENHERTU[®] est une marque déposée de Daiichi Sankyo Company, Limited, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

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

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

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2025-10
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2025-07
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2025-07
4 Posologie et administration, 4.3 Reconstitution	2025-10
7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire	2025-10
7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique	2025-10
7 Mises en garde et précautions, Race	2025-10
7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire	2025-10
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2025-05

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la préparation de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	4
Table des matières.....	4
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.....	6
1 Indications	6
1.1 Pédiatrie	7
1.2 Gériatrie.....	7
2 Contre-indications.....	7
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....	7
4 Posologie et administration.....	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	8
4.3 Reconstitution	12
4.4 Administration	13
4.5 Dose oubliée.....	14
5 Surdose.....	14
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	14
7 Mises en garde et précautions	14
Appareil cardiovasculaire	15
Conduite et utilisation de machines	15
Système sanguin et lymphatique.....	15
Système immunitaire.....	16
Race	16
Santé reproductive	16
Appareil respiratoire	17
7.1 Populations particulières.....	18
7.1.1 Grossesse.....	18
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants et adolescents.....	18
7.1.4 Personnes âgées.....	18

8	Effets indésirables.....	19
8.1	Aperçu des effets indésirables	19
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	19
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	47
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	49
9	Interactions médicamenteuses	57
9.4	Interactions médicament-médicament	57
9.5	Interactions médicament-aliment	57
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	57
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	57
10	Pharmacologie clinique	57
10.1	Mode d'action	57
10.2	Pharmacodynamie	58
10.3	Pharmacocinétique	58
10.4	Immunogénicité	61
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	61
12	Instructions particulières de manipulation du produit	62
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....		63
13	Renseignements pharmaceutiques.....	63
14	Études cliniques.....	64
14.1	Études cliniques par indication	64
	Cancer du sein HER2 positif après au moins un traitement anti-HER2 antérieur.....	64
	Cancer du sein HER2 positif après un traitement par le trastuzumab emtansine.....	67
	Cancer du sein à faible et à ultrafaible expression de HER2	72
	Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne inopérable localement avancé ou métastatique	81
	Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC)	86
15	Microbiologie	90
16	Toxicologie non clinique.....	90
Renseignements destinés aux patient·e·s		92

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Cancer du sein HER2 positif

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

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

Cancer du sein à faible et à ultrafaible expression de HER2

ENHERTU en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints :

- d'un cancer du sein inopérable ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs (RH+), à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif à l'ISH) ou à ultrafaible expression de HER2 (score de 0 à l'IHC avec coloration de la membrane) qui ont déjà reçu au moins une endocrinothérapie pour une maladie métastatique et à qui une endocrinothérapie ne convient pas comme ligne suivante de traitement;
- d'un cancer du sein inopérable ou métastatique à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif à l'ISH) qui ont déjà reçu au moins une chimiothérapie pour une maladie métastatique ou qui ont présenté une récurrence de la maladie pendant une chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement.
 - Les patients atteints d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) doivent avoir reçu au moins une endocrinothérapie et ne plus être considérés admissibles à ce type de traitement.

Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne HER2 positif

ENHERTU en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique qui ont déjà reçu un traitement à base de trastuzumab.

Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC)

ENHERTU en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques qui ont déjà reçu un traitement à action générale et qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes.

L'autorisation de mise en marché avec conditions a été fondée sur le taux de réponse objective (TRO) confirmé et la durée de la réponse (DDR) dans trois études à groupes uniques (voir 14 Études cliniques). Une amélioration de la survie n'a pas encore été établie.

1.1 Pédiatrie

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

1.2 Gériatrie

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

2 Contre-indications

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Des cas de pneumopathie interstitielle et de pneumonite, dont certains ont été mortels, ont été signalés avec ENHERTU (trastuzumab déruxtécán). Lors des essais cliniques, les cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés plus fréquemment chez les personnes présentant une insuffisance rénale modérée. Demeurer à l'affût des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, fièvre et autres symptômes respiratoires qui apparaissent ou s'aggravent, et les évaluer sans tarder. Cesser définitivement le traitement par ENHERTU chez tous les patients présentant une pneumopathie interstitielle/pneumonite de grade 2 ou plus. Informer les patients du risque et les aviser qu'il faut signaler immédiatement les symptômes (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 7 Mises en garde et précautions).
- Toxicité embryofœtale : L'exposition à ENHERTU pendant la grossesse peut nuire au fœtus. Informer les patients de ces risques et de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive efficace (voir 7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive, 7.1 Populations particulières).
- Il y a un risque d'erreurs de médication entre ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) et le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine. Voir 4.1 Considérations posologiques.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Il y a un risque d'erreurs de médication entre ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) et le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine. Afin de prévenir des erreurs liées au produit médicinal, il est important de vérifier l'étiquette des fioles pour s'assurer que le produit médicinal

préparé et administré est bien ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) et non du trastuzumab ou du trastuzumab emtansine.

Cancer du sein HER2 positif

ENHERTU doit seulement être utilisé chez les patients chez qui la présence d'un cancer HER2 positif est documentée (voir 14 Études cliniques).

Cancer du sein à faible ou à ultrafaible expression de HER2

ENHERTU ne doit être administré qu'aux patients chez qui la présence d'un cancer à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'immunohistochimie [IHC] ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif au test d'hybridation *in situ* [ISH]) ou à ultrafaible expression de HER2 (score de 0 à l'IHC avec coloration de la membrane [score à l'IHC > 0 et < 1+]) est documentée par des méthodes d'analyse validées (voir 14 Études cliniques).

Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne HER2 positif

ENHERTU ne doit être administré qu'aux patients chez qui la présence d'un cancer HER2 positif est documentée (voir 14 Études cliniques).

Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC)

ENHERTU ne doit être administré qu'aux patients chez qui la présence d'une tumeur HER2 positive (score de 3+ à l'IHC) est documentée (voir 14 Études cliniques).

Traitement préalable

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Cancer du sein métastatique HER2 positif, à faible ou à ultrafaible expression de HER et tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques

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

Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne inopérable localement avancé ou métastatique

La dose recommandée d'ENHERTU est de 6,4 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Ajustement posologique

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

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

Tableau 1 – Schéma de réduction de la dose

Schéma de réduction de la dose	Cancer du sein et tumeurs solides (score de 3+ à l'IHC)	Cancer gastrique/ cancer de la JGO
Dose de départ recommandée	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Première réduction de la dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Deuxième réduction de la dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Nécessité de réduire la dose davantage	Cesser le traitement	Cesser le traitement

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

Effet indésirable	Gravité ^a	Modification du traitement
Pneumopathie interstitielle/pneumonite	Pneumopathie interstitielle/pneumonite asymptomatiques (Grade 1)	Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à la disparition de cet effet (grade 0), puis : • Si le cas est résolu dans les 28 jours ou moins à compter de la date d'apparition, reprendre à la même dose. • Si le cas est résolu plus de 28 jours après la date d'apparition, réduire la dose d'un niveau (voir le tableau 1). • Envisager un traitement par corticostéroïde dès qu'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée (voir 7 Mises en garde et précautions).
	Pneumopathie interstitielle/pneumonite symptomatiques (Grade 2 ou plus)	• Cesser définitivement le traitement par ENHERTU. • Entreprendre immédiatement un

Effet indésirable	Gravité ^a	Modification du traitement
		traitement par corticostéroïde dès qu'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée (voir 7 Mises en garde et précautions).
Neutropénie	Grade 3 (inférieur à $1,0-0,5 \times 10^9/L$)	Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à ce que cet effet revienne à un grade de 2 ou moins, puis reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 4 (inférieur à $0,5 \times 10^9/L$)	- Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à ce que cet effet revienne à un grade de 2 ou moins. - Réduire la dose d'un palier (voir le tableau 1).
Neutropénie fébrile	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1 \times 10^9/L$ et température supérieure à $38,3^\circ C$ ou température soutenue de $38^\circ C$ ou supérieure à $38^\circ C$ pendant plus d'une heure	- Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à la résolution de l'effet. - Réduire la dose d'un palier (voir le tableau 1).
Thrombocytopénie	Grade 3 (nombre de plaquettes inférieur à 50 et $25 \times 10^9/L$)	Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à ce que cet effet revienne à un grade de 1 ou moins, puis reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 4 (nombre de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/L$)	- Interrompre le traitement par ENHERTU jusqu'à ce que cet effet revienne à un grade de 1 ou moins. - Réduire la dose d'un palier (voir le tableau 1).
Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)	FEVG supérieure à 45 % et baisse absolue de 10 à 20 % de la FEVG initiale	Poursuivre le traitement avec ENHERTU.

Effet indésirable	Gravité ^a		Modification du traitement
	FEVG de 40 à 45 %	Et baisse absolue inférieure à 10 % de la FEVG initiale	• Poursuivre le traitement avec ENHERTU. • Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.
		Et baisse absolue de 10 à 20 % de la FEVG initiale	• Interrompre le traitement par ENHERTU. • Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. • Si la FEVG ne remonte pas pour se situer à moins de 10 % près de sa valeur initiale, cesser définitivement le traitement par ENHERTU. • Si la FEVG remonte et se situe à moins de 10 % près de sa valeur initiale, reprendre le traitement par ENHERTU à la même dose.
	FEVG inférieure à 40 % ou baisse absolue supérieure à 20 % de la FEVG initiale		• Interrompre le traitement par ENHERTU. • Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. • S'il est confirmé que la FEVG est inférieure à 40 % ou qu'elle a baissé de plus de 20 % depuis la mesure initiale, cesser définitivement le traitement par ENHERTU.
	Insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique		• Cesser définitivement le traitement par ENHERTU.

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

Populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies étant donné qu'il n'y a pas d'indication d'emploi pertinente dans cette population.

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

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

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

4.3 Reconstitution

- ENHERTU ne contient aucun agent de conservation. Reconstituer immédiatement avant la dilution.
- L'administration de la dose entière peut exiger plus d'une fiole. Calculer la dose (mg), le volume total de solution reconstituée nécessaire et le nombre de fioles d'ENHERTU qu'il faut.
- Reconstituer le contenu de chaque fiole de 100 mg en injectant lentement 5 mL d'eau stérile pour injection au moyen d'une seringue stérile dans chacune des fioles afin d'obtenir une concentration finale de 20 mg/mL.
- Faire tourner la fiole délicatement jusqu'à la dissolution complète de son contenu. Ne pas agiter.
- Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, l'utilisateur doit respecter la durée et les conditions d'entreposage et celles-ci ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8 °C.
- Si la reconstitution est effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées, les fioles contenant la solution d'ENHERTU reconstituée peuvent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C pendant une période maximale de 48 heures, à

l'abri de la lumière, après la reconstitution. Ne pas congeler (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut). Jeter toute fiole d'ENHERTU inutilisée après 48 heures de réfrigération.

Tableau 3 – Reconstitution

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

Instructions pour la dilution

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

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

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

4.4 Administration

Ne pas remplacer ENHERTU par le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

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

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

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

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

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

Voir 12 Instructions particulières de manipulation du produit pour des recommandations additionnelles.

4.5 Dose oubliée

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

5 Surdose

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région ou composer le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

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

7 Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Appareil cardiovasculaire

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Les patients traités avec ENHERTU peuvent courir un risque accru de présenter un dysfonctionnement ventriculaire gauche. Une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été observée avec les traitements anti-HER2, y compris ENHERTU (voir 8 Effets indésirables).

Le traitement par ENHERTU n'a pas été étudié chez des patients qui avaient des antécédents de maladie cardiaque cliniquement significative ou une FEVG inférieure à 50 % avant de commencer à le recevoir.

La FEVG doit être évaluée avant le début du traitement par ENHERTU et à intervalles réguliers pendant le traitement, selon la situation clinique. La réduction de la FEVG doit être prise en charge par l'interruption du traitement. L'administration d'ENHERTU doit être cessée définitivement si une FEVG de moins de 40 % ou une réduction absolue de plus de 20 % de la FEVG par rapport à la valeur initiale est confirmée. L'administration d'ENHERTU doit être cessée définitivement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique (voir 4 Posologie et administration, tableau 2).

Conduite et utilisation de machines

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

Système sanguin et lymphatique

Anémie/thrombocytopénie

Chez les patients atteints d'un cancer gastrique et traités par ENHERTU à 6,4 mg/kg, on a rapporté des cas d'anémie et de thrombocytopénie nécessitant une transfusion lors des études cliniques (voir 8 Effets indésirables). Les transfusions étaient principalement destinées à traiter l'anémie. Selon la gravité de la thrombocytopénie, ENHERTU peut nécessiter une interruption ou une réduction de la dose (voir 4 Posologie et administration, Tableau 2).

Neutropénie

Des cas de neutropénie, y compris de neutropénie fébrile, ont été signalés au cours des études cliniques sur ENHERTU.

Il faut vérifier l'hémogramme avant le début du traitement par ENHERTU, avant l'administration de chaque dose et lorsque la situation clinique l'exige. Selon la gravité de la neutropénie, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre l'administration d'ENHERTU (voir 4 Posologie et administration, tableau 2).

Système immunitaire

Réactions liées à la perfusion

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

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

Race

Lors des études cliniques, aucune différence pertinente sur le plan de l'exposition ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients issus de groupes ethniques distincts. Sur le plan de l'innocuité, les différences suivantes ont été notées dans la population asiatique : les patients d'origine asiatique (154 sujets [67,2 %] de la population regroupée) atteints d'un cancer gastrique ayant reçu ENHERTU à 6,4 mg/kg ont présenté une fréquence plus élevée (différence ≥ 10 %) de neutropénie (62,3 % vs 23,0 %), d'anémie (57,1 % vs 33,8 %), de leucopénie (40,3 % vs 6,8 %), de thrombocytopénie (41,6 % vs 20,3 %) et de lymphopénie (21,4 % vs 5,4 %) que les patients d'origine non asiatique (74 sujets [32,3 %] de la population regroupée). Une proportion de 4,5 % des patients d'origine asiatique a présenté une hémorragie dans les 14 jours suivant l'apparition de la thrombocytopénie, par rapport à 1,4 % des patients d'origine non asiatique. Au total, 49 patients asiatiques (31,8 %) ont reçu une transfusion dans les 28 jours suivant l'apparition de l'anémie ou de la thrombocytopénie, comparativement à 9 patients de la population non asiatique (12,2 %).

Les patients d'origine asiatique (130 sujets [41,8 %] de la population regroupée) atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) ayant reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg ont présenté une fréquence plus élevée (différence ≥ 10 %) de neutropénie (36,2 % vs 12,9 %) et une baisse du nombre de plaquettes (25,4 % vs 9,6 %) par comparaison aux patients d'origine non asiatique (178 sujets [58,2 %] de la population regroupée).

Les patients d'origine asiatique (681 sujets [39,1 %] de la population regroupée) atteints de cancer du sein inopérable ou métastatique ayant reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg ont présenté une fréquence plus élevée (différence ≥ 10 %) de neutropénie (44,5 % vs 30,5 %), de leucopénie (34,8 % vs 16,7 %) et de thrombocytopénie (30,8 % vs 18,5 %) par comparaison aux patients de race blanche (878 sujets [50,4 %] de la population regroupée).

Santé reproductive

- **Fertilité**

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

- **Risque tératogène**

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

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

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

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

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

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle et/ou de pneumonite ont été signalés avec ENHERTU (voir 8 Effets indésirables). Des issues fatales ont été rapportées.

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés plus fréquemment chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min) au départ (voir 8 Effets indésirables).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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

ENHERTU ne doit pas être administré à des femmes enceintes, et les patientes doivent être informées des risques pour le fœtus avant de devenir enceintes. Si une patiente devient enceinte pendant le traitement par ENHERTU ou dans les 7 mois suivant l'administration de la dernière dose d'ENHERTU, elle doit immédiatement communiquer avec son médecin et doit être informée des risques pour le fœtus. Voir 7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive, pour des recommandations concernant le test de grossesse et la contraception.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants et adolescents

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

7.1.4 Personnes âgées

Des 2335 patients traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg au cours des études cliniques portant sur divers types de tumeurs, 674 (28,9 %) avaient 65 ans ou plus et 147 (6,3 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale sur le plan de l'efficacité n'a été notée en fonction de l'âge dans les études cliniques. La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 observée chez les patients de 65 ans ou plus (47,8 %) était similaire à celle observée chez les patients plus jeunes (42,7 %).

Des 229 patients ayant un cancer gastrique et traités par ENHERTU à 6,4 mg/kg, 52,4 % avaient 65 ans ou plus et 10,5 % avaient 75 ans ou plus. La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 observée chez les patients de 65 ans ou plus était de 57,5 % et celle observée chez les patients plus jeunes était de 56,9 %. La fréquence des effets indésirables graves ayant entraîné l'interruption du traitement chez les patients âgés de 65 ans ou plus était de 7,5 %, comparativement à 2,8 % chez les patients plus jeunes. Voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire.

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

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

- Dysfonctionnement ventriculaire gauche (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables)
- Anémie/thrombocytopénie (voir 7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables)
- Neutropénie (voir 7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables)
- Réactions liées à la perfusion (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire)
- Pneumopathie interstitielle/pneumonite (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables)

Sur les 2335 patients ayant participé à des études cliniques portant sur plusieurs types de tumeurs (étude DS8201-A-J101, DESTINY-Breast01, DESTINY-Breast02, DESTINY-Breast03, DESTINY-Breast04, DESTINY-Breast06, DESTINY-Lung01, DESTINY-Lung02, DESTINY-PanTumor01, DESTINY-PanTumor02, DESTINY-CRC02) et traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, les effets indésirables les plus fréquents (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées (71,1%), fatigue (55,3%), vomissements (37,3%), alopecie (36,1%), anémie (35,9%), neutropénie (35,1 %), constipation (31,7 %), diminution de l'appétit (30,6 %), diarrhée (30,1 %), augmentation des transaminases (26,6 %), douleurs musculo-squelettiques (23,6 %), thrombocytopénie (23,1 %) et leucopénie (21,5 %).

Sur les 229 patients des études cliniques (étude DS8201-A-J101, DESTINY-Gastric01, DESTINY-Gastric02) traités par ENHERTU à 6,4 mg/kg, les effets indésirables les plus fréquents (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées (65,5 %), diminution de l'appétit (54,1 %), fatigue (52,8 %), neutropénie (49,3 %), anémie (49,3 %), thrombocytopénie (34,5 %), vomissements (32,3 %), diarrhée (32,3 %), leucopénie (29,3 %), constipation (25,8 %), alopecie (22,3 %) et pyrexie (20,5 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique courante et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les études cliniques d'un autre médicament.

Cancer du sein HER2 positif

DESTINY-Breast03

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée dans l'étude DESTINY-Breast03 chez 257 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui ont reçu au moins une dose d'ENHERTU à 5,4 mg/kg. La durée médiane du traitement a été de 14,3 mois (plage de 0,7 à 29,8) dans le groupe ENHERTU et de 6,9 mois (plage de 0,7 à 25,1) dans le groupe trastuzumab emtansine.

Les principaux effets indésirables (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées, fatigue, vomissements, neutropénie, alopecie, constipation, anémie, hausse des transaminases, douleur musculosquelettique, leucopénie, diminution de l'appétit, diarrhée, thrombocytopénie, céphalées et douleurs abdominales. Les effets indésirables graves les plus fréquents (fréquence > 1 %) ont été les suivants : pneumopathie interstitielle et vomissements. Au total, 0,8 % des patients ont présenté des effets indésirables ayant entraîné leur décès, soit 1 cas chacun de COVID-19 et de décès soudain.

Dans l'étude DESTINY-Breast03, des interruptions de dose en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 34,2 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence > 2 %) entraîné une interruption du traitement ont été les suivants : neutropénie (16,7 %), leucopénie (5,1 %), thrombocytopénie (4,3 %), fatigue (4,3 %), anémie (3,5 %), nausées (3,1 %) et pneumopathie interstitielle (2,7 %). On a procédé à des réductions de dose chez 19,8 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose (fréquence > 2 %) ont été les suivants : nausées (6,2 %), neutropénie (3,5 %) et fatigue (3,1 %). L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables s'est produit chez 10,5 % des patients traités par ENHERTU. L'effet indésirable ayant entraîné le plus d'arrêts définitifs du traitement (fréquence > 2 %) a été la pneumopathie interstitielle (8,2 %).

Les effets indésirables signalés au cours de l'étude sont présentés au tableau 5.

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

Organe ou système / terme privilégié	Trastuzumab déruxécán à 5,4 mg/kg N = 257		Trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg N = 261	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)**	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)**
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^a	110 (43)	49 (19)	31 (12)	8 (3)
Anémie ^b	84 (33)	19 (7)	45 (17)	15 (6)
Leucopénie ^c	78 (30)	17 (7)	22 (8)	1 (0,4)
Thrombocytopénie ^d	66 (26)	19 (7)	139 (53)	67 (26)
Lymphopénie ^e	29 (11)	10 (4)	9 (3)	3 (1)
Troubles cardiaques				

Organe ou système / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécan à 5,4 mg/kg N = 257		Trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg N = 261	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)**	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)**
Diminution de la fraction d'éjection	6 (2)	0	1 (0,4)	0
Troubles oculaires				
Vision trouble	9 (4)	0	3 (1)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	195 (76)	17 (7)	79 (30)	1 (0,4)
Vomissements	126 (49)	4 (2)	26 (10*)	2 (0,8)
Constipation	88 (34)	0	51 (20)	0
Diarrhée	75 (29)	3 (1)	18 (7)	1 (0,4)
Douleurs abdominales ^f	54 (21)	2 (0,8)	20 (8)	1 (0,4)
Stomatite ^g	51 (20)	2 (0,8)	14 (5)	0
Dyspepsie	29 (11)	0	16 (6)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^h	127 (49)	15 (6)	91 (35)	2 (0,8)
Troubles hépatobiliaires				
Hausse des transaminases ⁱ	81 (32)	6 (2)	121 (46)	20 (8)
Infections et infestations				
Infections respiratoires ^j	56 (22)	2 (0,8)	32 (12)	3 (1)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion ^k	6 (2)	0	7 (3,0)	0
Examens				
Diminution du poids	43 (17)	3 (1)	16 (6)	1 (0,4)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	35 (14)	1 (0,4)	30 (11)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	75 (29)	4 (2)	44 (17)	1 (0,4)
Hypokaliémie ^l	33 (13)	9 (4)	26 (10*)	2 (0,8)
Déshydratation	11 (4)	1 (0,4)	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				

Organe ou système / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 257		Trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg N = 261	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)**	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)**
Douleur musculosquelettique ^m	80 (31)	3 (1)	66 (25)	1 (0,4)
Troubles du système nerveux				
Céphalées ⁿ	56 (22)	1 (0,4)	42 (16)	0
Neuropathie périphérique ^o	33 (13)	1 (0,4)	37 (14)	1 (0,4)
Étourdissements	32 (12)	1 (0,4)	22 (8)	0
Dysgueusie	15 (6)	0	8 (3)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis	29 (11)	0	42 (16)	1 (0,4)
Toux	27 (11)	1 (0,4)	26 (10*)	0
Pneumopathie interstitielle ^p	27 (11)	2 (0,8)	5 (2)	0
Dyspnée	21 (8)	1 (0,4)	13 (5)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	95 (37)	1 (0,4)	8 (3)	0
Prurit	21 (8)	0	18 (7)	1 (0,4)
Éruption cutanée ^q	20 (8)	0	27 (10)	0
Hyperpigmentation de la peau ^r	15 (6)	0	0	0

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

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

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

- a Le terme groupé «neutropénie» comprend les TP neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.
- b Le terme groupé «anémie» comprend les TP anémie, diminution du taux d'hémoglobine et diminution du nombre de globules rouges.
- c Le terme groupé «leucopénie» comprend les TP leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.
- d Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend les TP thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes.
- e Le terme groupé «lymphopénie» comprend les TP lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.
- f Le terme groupé «douleurs abdominales» comprend les TP douleur abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.
- g Le terme groupé «stomatite» comprend les TP stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale et éruption de la muqueuse buccale.
- h Le terme groupé «fatigue» comprend les TP fatigue, asthénie, malaise et léthargie.

- ^l Le terme groupé «hausse des transaminases» comprend les TP hausse des transaminases, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, anomalie des épreuves de la fonction hépatique et dysfonctionnement hépatique.
- ^j Le terme groupé «infection respiratoire» comprend les TP infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures et supérieures, pneumonie, grippe, maladie pseudogrippale, infection virale des voies respiratoires supérieures, bronchite et infection par le virus respiratoire syncytial.
- ^k Le terme groupé «réactions liées à la perfusion» comprend les TP hypersensibilité et réactions liées à la perfusion.
- ^l Le terme groupé «hypokaliémie» comprend les TP hypokaliémie et diminution du taux sanguin de potassium.
- ^m Le terme groupé «douleur musculosquelettique» comprend les TP dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires, douleur osseuse, douleur au cou, douleur thoracique musculosquelettique et gêne dans les membres.
- ⁿ Le terme groupé «céphalées» comprend les TP céphalées et migraines.
- ^o Le terme groupé «neuropathie périphérique» comprend les TP neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensorielle et paresthésie.
- ^p La pneumopathie interstitielle comprend les événements qui ont été jugés comme étant une pneumopathie interstitielle dans le cadre d'un traitement par ENHERTU : pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonie organisée, pneumonie et masse pulmonaire. Dans le cadre d'un traitement par le trastuzumab emtansine : pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonie organisée et embolie pulmonaire. Des événements de grade 1, de grade 2 et de grade 3 ont été signalés, respectivement, chez 2,7 %, 7,0 % et 0,8 % des patients du groupe sous ENHERTU. Aucun événement de pneumopathie interstitielle de grade 4 ou de grade 5 lié au médicament n'a été signalé dans les deux groupes de traitement.
- ^q Le terme groupé «éruption cutanée» comprend les TP éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse et éruption cutanée maculopapuleuse.
- ^r Le terme groupé «hyperpigmentation de la peau» comprend les TP hyperpigmentation de la peau, changement de couleur de la peau et trouble de la pigmentation.

Étude DESTINY-Breast02

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée dans le cadre de l'étude DESTINY-Breast02 chez 404 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui avaient reçu au moins une dose d'ENHERTU à 5,4 mg/kg. La durée médiane du traitement a été de 11,3 mois (plage de 0,7 à 45,1) dans le groupe sous ENHERTU et de 4,6 mois (plage de 0,1 à 43,0) dans le groupe sous le choix du médecin.

Les principaux effets indésirables (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées, fatigue, vomissements, alopécie, constipation, neutropénie, diminution de l'appétit, anémie, diarrhée, douleur musculosquelettique, hausse des transaminases, douleurs abdominales, thrombocytopénie, céphalées. Les effets indésirables graves signalés chez > 1 % des patients qui recevaient ENHERTU ont été une pneumopathie interstitielle, des vomissements, de la fatigue et des nausées. Des effets indésirables ayant entraîné le décès sont survenus chez 2,5 % des patients, dont 2 patients (0,5 %) en raison d'une pneumopathie interstitielle.

Des interruptions de dose en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 30,7 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence > 2 %) entraîné une interruption du traitement ont été les suivants : neutropénie (15,4 %), anémie (6,2 %), fatigue (5,0 %), leucopénie (4,0 %) et thrombocytopénie (2,5 %). On a procédé à des réductions de dose chez 21,8 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence > 2 %) entraîné une réduction de la dose ont été les suivants : fatigue (7,4 %), nausées (5,7 %), neutropénie (3,7 %) et vomissements (2,5 %). L'abandon du

traitement en raison d'effets indésirables s'est produit chez 10,9 % des patients traités par ENHERTU. L'effet indésirable ayant entraîné le plus (fréquence > 2 %) d'arrêts définitifs du traitement a été la pneumopathie interstitielle (8,7 %).

Le tableau 6 présente la liste des effets indésirables rapportés au cours de l'étude.

Tableau 6 – Effets indésirables fréquents (≥ 1 % de tous grades) signalés chez les patients traités par ENHERTU dans l'étude DESTINY-Breast02

Organe ou système / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécan à 5,4 mg/kg N = 404		Traitement choisi par le médecin N = 195	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles du système sanguin et lymphatique				
Neutropénie ^a	137 (34)	71 (18)	23 (12)	8 (4)
Anémie ^b	118 (29)	33 (8)	27 (14)	6 (3)
Thrombocytopénie ^c	87 (22)	8 (2)	23 (12)	4 (2)
Leucopénie ^d	79 (20)	27 (7)	12 (6)	0
Lymphopénie ^e	50 (12)	19 (5)	6 (3)	2 (1)
Troubles cardiaques				
Diminution de la fraction d'éjection	17 (4)	2 (0,5)	1 (0,5)	0
Troubles oculaires				
Yeux secs	23 (6)	1 (0,3)	9 (5)	0
Vision trouble ^f	12 (3)	0	2 (1)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	293 (73)	27 (7)	73 (37)	5 (3)
Vomissements	152 (38)	15 (4)	25 (13)	2 (1)
Constipation	142 (35)	1 (0,3)	21 (11)	1 (0,5)
Diarrhée	109 (27)	11 (3)	105 (54)	14 (7)
Douleurs abdominales ^g	88 (22)	4 (1)	39 (20)	4 (2)
Dyspepsie	48 (12)	0	18 (9)	0
Stomatite ^h	47 (12)	4 (1)	40 (21)	2 (1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ⁱ	249 (62)	38 (9)	72 (37)	2 (1)
Troubles hépatobiliaires				

Organe ou système / terme privilégié	Trastuzumab déruxutécan à 5,4 mg/kg N = 404		Traitement choisi par le médecin N = 195	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hausse des transaminases ^j	93 (23)	10 (2)	29 (15)	3 (2)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion ^k	5 (1)	0	3 (2)	0
Examens				
Diminution du poids	71 (18)	1 (0,3)	7 (4)	0
Hausse du taux sanguin de bilirubine ^l	31 (8)	2 (0,5)	25 (13)	3 (2)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	24 (6)	1 (0,3)	8 (4)	0
Hausse de la créatininémie	8 (2)	0	1 (0,5)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	125 (31)	7 (2)	35 (18)	1 (0,5)
Hypokaliémie ^m	33 (8)	12 (3)	13 (7)	5 (3)
Déshydratation	11 (3)	3 (0,7)	3 (2)	1 (0,5)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ⁿ	101 (25)	3 (1)	35 (18)	1 (0,5)
Troubles du système nerveux				
Céphalées ^o	82 (20)	1 (0,3)	12 (6)	0
Étourdissements	33 (8)	1 (0,3)	13 (7)	0
Dysgueusie	33 (8)	0	12 (6)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	53 (13)	0	20 (10,3)	0
Pneumopathie interstitielle ^p	42 (10)	3 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)
Dyspnée	34 (8)	1 (0,3)	32 (16)	0
Épistaxis	33 (8)	0	8 (4)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	150 (37)	1 (0,3)	8 (4)	0
Éruption cutanée ^q	34 (8)	0	32 (16)	0

Organe ou système / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécan à 5,4 mg/kg N = 404		Traitement choisi par le médecin N = 195	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Prurit	22 (6)	0	8 (4)	0
Hyperpigmentation de la peau ^r	21 (5)	0	8 (4)	0

CTCAE = critères communs de dénomination des effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 5.0; MedDRA = Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), version 25.0; TP = terme privilégié

- ^a Le terme groupé «neutropénie» comprend les TP neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.
- ^b Le terme groupé «anémie» comprend les TP anémie, diminution du taux d'hémoglobine et diminution du nombre de globules rouges.
- ^c Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend les TP thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes.
- ^d Le terme groupé «leucopénie» comprend les TP leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.
- ^e Le terme groupé «lymphopénie» comprend les TP lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.
- ^f Le terme groupé «vision trouble» comprend les TP vision trouble et trouble visuel.
- ^g Le terme groupé «douleurs abdominales» comprend les TP douleur abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.
- ^h Le terme groupé «stomatite» comprend les TP stomatite, ulcère aphteux et ulcération buccale.
- ⁱ Le terme groupé «fatigue» comprend les TP fatigue, asthénie, malaise et léthargie.
- ^j Le terme groupé «hausse des transaminases» comprend les TP hausse des transaminases, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, dysfonctionnement hépatique, hausse des taux mesurés aux tests de la fonction hépatique et hypertransaminasémie.
- ^k Le terme groupé «infection des voies respiratoires supérieures» comprend les TP infection des voies respiratoires supérieures, grippe, maladie pseudogrippale, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite, rhinite et laryngite.
- ^l Le terme groupé «hausse du taux sanguin de bilirubine» comprend les TP hausse du taux sanguin de bilirubine, hyperbilirubinémie, hausse du taux sanguin de bilirubine conjuguée et hausse du taux sanguin de bilirubine non conjuguée.
- ^m Le terme groupé «hypokaliémie» comprend les TP hypokaliémie et diminution du taux sanguin de potassium.
- ⁿ Le terme groupé «douleur musculosquelettique» comprend les TP dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires, douleur osseuse, douleur au cou, douleur thoracique musculosquelettique et gêne dans les membres.
- ^o Le terme groupé «céphalées» comprend les TP céphalées et migraines.
- ^p Le terme groupé «pneumopathie interstitielle» comprend les événements qui ont été jugés comme étant une pneumopathie interstitielle liée au médicament : pneumonie interstitielle, pneumonite, trouble pulmonaire, pneumonie, pneumonie interstitielle idiopathique, toxicité pulmonaire, pneumonie interstitielle aigüe et pneumonie organisée.
- ^q Le terme groupé «éruption cutanée» comprend les TP éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée maculeuse et éruption cutanée prurigineuse.
- ^r Le terme groupé «hyperpigmentation de la peau» comprend les TP hyperpigmentation de la peau, changement de couleur de la peau et trouble de la pigmentation.

Études DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée dans le cadre des études DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101 par une analyse des données regroupées de 234 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui avaient reçu au moins une dose d'ENHERTU à 5,4 mg/kg (voir 14 Études cliniques). La durée médiane du traitement a été de 9,8 mois (plage de 0,7 à 37,1).

Les principaux effets indésirables (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées, fatigue, vomissements, alopecie, constipation, diminution de l'appétit, anémie, diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée, toux, leucopénie, céphalées et diminution du nombre de plaquettes (tableau 7). Les effets indésirables ont été graves chez 20 % des patients recevant ENHERTU. Les effets indésirables graves signalés chez > 1 % des patients qui recevaient ENHERTU ont été une pneumopathie interstitielle, des vomissements, des nausées et une hypokaliémie. Des effets indésirables ayant entraîné le décès sont survenus chez 5,1 % des patients, y compris une pneumopathie interstitielle (2,6 %).

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

Le tableau 7 présente la liste des effets indésirables du médicament et leur fréquence, sans égard à l'évaluation de la causalité par les chercheurs, rapportés chez cette population de patients.

Tableau 7 – Effets indésirables fréquents (≥ 10 % de tous grades ou ≥ 2 % de grades 3 ou 4) signalés au cours des études DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101

Organe ou système ^a / terme privilégié	Trastuzumab déruxécane à 5,4 mg/kg N = 234	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 (%) n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie ^b	79 (34)	21 (9)
Neutropénie ^c	76 (32)	44 (19)
Thrombocytopénie ^d	54 (23)	10 (4)
Leucopénie ^e	48 (21)	13 (6)

Organe ou système ^a / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 234	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 (%) n (%)
Lymphopénie ^f	26 (11)	12 (5)
Troubles oculaires		
Yeux secs	27 (12)	1 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	187 (80)	16 (7)
Vomissements	114 (49)	10 (4)
Constipation	84 (36)	2 (0,9)
Diarrhée	72 (31)	6 (3)
Douleurs abdominales ^g	46 (20)	3 (1)
Stomatite ^h	35 (15)	2 (0,9)
Dyspepsie	33 (14)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ⁱ	141 (60)	15 (6)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ^j	43 (18)	15 (6)
Examens		
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	35 (15)	2 (0,9)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	25 (11)	3 (1)
Troubles du système nerveux		
Céphalées ^k	47 (20)	0
Étourdissements	25 (11)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		

Organe ou système ^a / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 234	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 (%) n (%)
Diminution de l'appétit	81 (35)	3 (1)
Hypokaliémie	30 (13)	8 (3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	50 (21)	0
Dyspnée	34 (15)	4 (2)
Épistaxis	33 (14)	0
Pneumopathie interstitielle ^l	32 (14)	1 (0,4)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Alopécie	108 (46)	1 (0,4)
Éruption cutanée ^m	30 (13)	1 (0,4)

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

- ^a Selon la version 20.1 du MedDRA; les manifestations ont été classées selon le NCI-CTCAE, version 4.03.
- ^b Le terme groupé «anémie» comprend les TP anémie, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de globules rouges et diminution de l'hématocrite.
- ^c Le terme groupé «neutropénie» comprend les TP neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.
- ^d Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend les TP thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes.
- ^e Le terme groupé «leucopénie» comprend les TP leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.
- ^f Le terme groupé «lymphopénie» comprend les TP lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.
- ^g Le terme groupé «douleurs abdominales» comprend les TP gêne abdominale, douleur gastro-intestinale, douleur abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.
- ^h Le terme groupé «stomatite» comprend les TP stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale et vésication de la muqueuse buccale.
- ⁱ Le terme groupé «fatigue» comprend les TP fatigue et asthénie.
- ^j L'infection des voies respiratoires supérieures (terme groupé) comprend les TP infection des voies respiratoires supérieures, grippe et maladie pseudo-grippale.
- ^k Le terme groupé «céphalées» comprend les TP céphalée, céphalée d'origine sinusale et migraine.
- ^l La pneumopathie interstitielle comprend les manifestations qui ont été jugées comme étant une pneumopathie interstitielle : pneumonite, pneumopathie interstitielle, insuffisance respiratoire, pneumonie organisée, insuffisance respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire, lymphangite et alvéolite, et comprend 6 événements fatals (2,6 %).
- ^m Le terme groupé «éruption cutanée» comprend les TP éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse et éruption cutanée maculopapuleuse.

Cancer du sein à faible et à ultrafaible expression de HER2

Étude DESTINY-Breast04

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

Les principaux effets indésirables (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées, fatigue, vomissements, alopecie, anémie, constipation, neutropénie, hausse des transaminases, diminution de l'appétit, diarrhée, douleur musculosquelettique, thrombocytopénie et leucopénie. Les effets indésirables graves les plus fréquents (fréquence > 1 %) ont été les suivants : pneumopathie interstitielle/pneumonite, dyspnée, douleur musculosquelettique, anémie, neutropénie fébrile, nausées, pyrexie et vomissements. Au total, 5 patients (1,3 %) ont présenté des effets indésirables ayant entraîné leur décès, soit 3 cas (0,8 %) attribués à une pneumopathie interstitielle et 1 cas chacun (0,3 %) de dyspnée et de neutropénie fébrile.

Des interruptions de dose en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 26 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence > 2 %) entraîné une interruption du traitement ont été les suivants : neutropénie (9,2 %), fatigue (5,1 %), anémie (4,6 %), leucopénie (3,5 %), pneumopathie interstitielle/pneumonite (3,0 %), hausse des transaminases (3,0 %) et hausse du taux sanguin de bilirubine (2,2 %). On a procédé à des réductions de dose chez 20 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose (fréquence > 2 %) ont été les suivants : fatigue (4,6 %), nausées (4,6 %), thrombocytopénie (3,5 %) et neutropénie (3,0 %). L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables s'est produit chez 11 % des patients traités par ENHERTU. L'effet indésirable ayant entraîné le plus d'arrêts définitifs du traitement (fréquence > 2 %) a été la pneumopathie interstitielle/pneumonite (8,4 %).

Le tableau 8 présente la liste des effets indésirables rapportés au cours de l'étude.

Tableau 8 – Effets indésirables fréquents (≥ 1 % de tous grades) signalés chez les patients traités par ENHERTU au cours de l'étude DESTINY-Breast04

Organe ou système ^a / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 371		Chimiothérapie N = 172	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^b	143 (39)	38 (10)	47 (27)	9 (5)
Neutropénie ^c	126 (34)	52 (14)	90 (52)	71 (41)
Thrombocytopénie ^d	95 (26)	22 (6)	16 (9)	1 (0,6)
Leucopénie ^e	89 (24)	25 (7)	56 (33)	33 (19)
Lymphopénie ^f	32 (9)	20 (5)	13 (8)	6 (3)

Organe ou système ^a / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 371		Chimiothérapie N = 172	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Neutropénie fébrile	4 (1)	3 (0,8)	6 (3)	6 (3)
Troubles cardiaques				
Diminution de la fraction d'éjection	16 (4)	1 (0,3)	0	0
Troubles oculaires				
Vision trouble ^g	18 (5)	0	5 (3)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	282 (76)	17 (5)	52 (30)	0
Vomissements	150 (40)	6 (2)	23 (13)	0
Constipation	126 (34)	3 (0,8)	38 (22)	0
Diarrhée	100 (27)	5 (1)	38 (22)	3 (2)
Douleurs abdominales ^h	65 (18)	2 (0,5)	23 (13)	0
Stomatite ⁱ	49 (13)	1 (0,3)	19 (11)	1 (0,6)
Distension abdominale	20 (5)	0	5 (3)	1 (0,6)
Gastrite	10 (3)	1 (0,3)	1 (0,6)	0
Flatulence	9 (2)	0	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^j	199 (54)	32 (9)	83 (48)	8 (5)
Pyrexie	46 (12)	1 (0,3)	22 (13)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse des transaminases ^k	120 (32)	21 (6)	54 (31)	17 (10)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^l	51 (14)	1 (0,3)	9 (5)	0
Examens				
Diminution du poids	60 (16)	1 (0,3)	14 (8)	0
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	36 (10)	1 (0,3)	5 (3)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	118 (32)	9 (2)	33 (19)	2 (1)

Organe ou système ^a / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 371		Chimiothérapie N = 172	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hypokaliémie ^m	41 (11)	10 (3)	13 (8)	2 (1)
Déshydratation	7 (2)	1 (0,3)	2 (1)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ⁿ	99 (27)	5 (1)	45 (26)	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées ^o	55 (15)	1 (0,3)	11 (6)	0
Neuropathie périphérique ^p	50 (13)	0	50 (29)	9 (5)
Étourdissements ^q	39 (11)	2 (0,5)	11 (6)	0
Dysgueusie	37 (10)	0	16 (9)	1 (0,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Pneumopathie interstitielle ^r	45 (12)	5 (1)	1 (0,6)	0
Épistaxis	39 (11)	0	2 (1)	0
Dyspnée	38 (10)	5 (1)	16 (9)	2 (1)
Toux	36 (10)	0	14 (8)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	147 (40)	0	57 (33)	0
Éruption cutanée ^s	40 (11)	0	15 (9)	1 (0,6)
Prurit	12 (3)	1 (0,3)	7 (4)	0
Hyperpigmentation de la peau ^t	10 (3)	0	1 (0,6)	0

MedDRA = Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), version 24.0; TP = terme privilégié

^a Critères communs de dénomination des effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI-CTCAE), version 5.0.

^b Le terme groupé «anémie» comprend ce qui suit : anémie, diminution du taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite et diminution du nombre de globules rouges.

^c Le terme groupé «neutropénie» comprend ce qui suit : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

^d Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend ce qui suit : thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes.

^e Le terme groupé «leucopénie» comprend ce qui suit : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.

^f Le terme groupé «lymphopénie» comprend ce qui suit : lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes.

^g Le terme groupé «vision trouble» comprend ce qui suit : vision trouble et trouble visuel.

^h Le terme groupé «douleurs abdominales» comprend ce qui suit : douleur abdominale, gêne abdominale, douleur gastro-intestinale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

- ^l Le terme groupé «stomatite» comprend ce qui suit : stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, vésication de la muqueuse buccale et éruption de la muqueuse buccale.
- ^j Le terme groupé «fatigue» comprend ce qui suit : fatigue, asthénie, malaise et léthargie.
- ^k Le terme groupé «hausse des transaminases» comprend ce qui suit : hausse des transaminases, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, anomalie des épreuves de la fonction hépatique et dysfonctionnement hépatique.
- ^l Le terme groupé «infection des voies respiratoires supérieures» comprend ce qui suit : infection des voies respiratoires supérieures, grippe, maladie pseudogrippale, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite et rhinite.
- ^m Le terme groupé «hypokaliémie» comprend ce qui suit : hypokaliémie et diminution du taux sanguin de potassium.
- ⁿ Le terme groupé «douleur musculosquelettique» comprend ce qui suit : dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires, douleur osseuse, douleur au cou, douleur thoracique musculosquelettique et gêne dans les membres.
- ^o Le terme groupé «céphalées» comprend ce qui suit : céphalée, migraine et céphalée d'origine sinusale.
- ^p Le terme groupé «neuropathie périphérique» comprend ce qui suit : neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensorielle, neuropathie périphérique motrice, polyneuropathie, paresthésie, hypoesthésie, dysesthésie et névralgie.
- ^q Le terme groupé «étourdissements» comprend ce qui suit : étourdissements, vertiges orthostatiques et vertiges.
- ^r La pneumopathie interstitielle comprend les événements qui ont été jugés comme étant une pneumopathie interstitielle dans le cadre d'un traitement par ENHERTU : pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonie organisée, pneumonie et pneumonite radique. Des événements de grade 1, de grade 2 et de grade 3 ont été signalés, respectivement, chez 3,5 %, 6,5 % et 1,3 % des patients du groupe sous ENHERTU. Aucun événement de grade 4 n'a été signalé dans le groupe sous ENHERTU. Des événements de grade 5 qui ont été jugés comme étant une pneumopathie interstitielle liée au médicament ont été signalés chez 0,8 % des patients du groupe sous ENHERTU.
- ^s Le terme groupé «éruption cutanée» comprend ce qui suit : éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse et éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée maculeuse et éruption cutanée prurigineuse.
- ^t Le terme groupé «hyperpigmentation de la peau» comprend ce qui suit : hyperpigmentation de la peau, changement de couleur de la peau et trouble de la pigmentation.

Étude DESTINY-Breast06

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée dans le cadre de l'étude DESTINY-Breast06 chez 434 patientes atteintes d'un cancer du sein inopérable ou métastatique à faible expression de HER2 (score de 1+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC et résultat négatif à l'ISH) ou à ultrafaible expression de HER2 (score de 0 à l'IHC avec coloration de la membrane) qui avaient reçu au moins une dose d'ENHERTU à 5,4 mg/kg au cours de l'étude DESTINY-Breast06. La durée médiane du traitement a été de 11,02 mois (plage de 0,4 à 39,6) dans le groupe sous ENHERTU et de 5,62 mois (plage de 0,1 à 35,9) dans le groupe sous chimiothérapie.

Les principaux effets indésirables (fréquence ≥ 20 %) signalés par les patients traités par ENHERTU ont été les suivants : nausées, fatigue, alopecie, neutropénie, anémie, hausse des transaminases, diarrhée, vomissements, constipation, diminution de l'appétit, leucopénie, COVID-19 et douleur musculosquelettique. Les effets indésirables graves les plus fréquents (fréquence > 1 %) ont été les suivants : pneumopathie interstitielle, COVID-19, neutropénie fébrile, hypokaliémie. Trois patients (0,7 %) sont décédés des suites d'une pneumopathie interstitielle liée au médicament. De plus, une détérioration générale de la santé physique, un sepsis neutropénique et un sepsis (0,2 % chacun) ont été signalés à titre d'effets indésirables fatals liés au médicament.

Des effets indésirables ont entraîné une interruption du traitement chez 41,7 % des patientes traitées par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence > 2 %) entraîné une interruption du traitement ont été les suivants : COVID-19 (15,4 %), neutropénie (14,3 %), infection des voies respiratoires supérieures (4,4 %), anémie (3,5 %), leucopénie (3,5 %), pyrexie (2,8 %), hausse des transaminases (2,8 %), pneumopathie interstitielle (2,8 %), fatigue (2,5 %) et pneumonie (2,3 %). On a procédé à des réductions de dose chez 22,4 % des patientes traitées par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose (fréquence > 2 %) ont été les suivants : fatigue (5,8 %), nausées (4,4 %), neutropénie (3,2 %) et thrombocytopénie (2,3 %). L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables s'est produit chez 9,4 % des patientes traitées par ENHERTU. L'effet indésirable ayant entraîné le plus d'arrêts définitifs du traitement (fréquence > 2 %) a été la pneumopathie interstitielle (6,5 %).

Le tableau 9 présente la liste des effets indésirables rapportés au cours de l'étude.

Tableau 9 – Effets indésirables fréquents (≥ 1 % de tous grades) signalés chez les patientes traitées par ENHERTU au cours de l'étude DESTINY-Breast06

Organe ou système / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 434		Chimiothérapie N = 417	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^l	169 (38,9)	96 (22,1)	128 (30,7)	71 (17,0)
Anémie ^b	162 (37,3)	38 (8,8)	110 (26,4)	18 (4,3)
Leucopénie ^g	105 (24,2)	31 (7,1)	70 (16,8)	25 (6,0)
Thrombocytopénie ^m	86 (19,8)	20 (4,6)	21 (5,0)	1 (0,2)
Lymphopénie ^h	47 (10,8)	14 (3,2)	16 (3,8)	2 (0,5)
Neutropénie fébrile	5 (1,2)	5 (1,2)	5 (1,2)	4 (1,0)
Troubles cardiaques				
Diminution de la fraction d'éjection	35 (8,1)	3 (0,7)	12 (2,9)	1 (0,2)
Troubles oculaires				
Yeux secs	28 (6,5)	0	18 (4,3)	0

Organe ou système / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 434		Chimiothérapie N = 417	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Vision trouble ^q	23 (5,3)	0	11 (2,6)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	303 (69,8)	9 (2,1)	126 (30,2)	2 (0,5)
Diarrhée	148 (34,1)	10 (2,3)	114 (27,3)	11 (2,6)
Vomissements	146 (33,6)	6 (1,4)	49 (11,8)	1 (0,2)
Constipation	137 (31,6)	3 (0,7)	62 (14,9)	2 (0,5)
Douleurs abdominales ^a	86 (19,8)	2 (0,5)	58 (13,9)	1 (0,2)
Stomatite ^l	64 (14,7)	0	46 (11,0)	2 (0,5)
Dyspepsie	50 (11,5)	0	20 (4,8)	0
Distension abdominale	21 (4,8)	0	16 (3,8)	1 (0,2)
Flatulence	10 (2,3)	0	4 (1,0)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^d	229 (52,8)	19 (4,4)	166 (39,8)	10 (2,4)
Pyrexie	52 (12,0)	1 (0,2)	30 (7,2)	0
Œdème périphérique	36 (8,3)	0	59 (14,1)	1 (0,2)
Troubles hépatobiliaires				
Hausse des transaminases ⁿ	159 (36,6)	18 (4,1)	63 (15,1)	2 (0,5)
Infections et infestations				
COVID-19 ^o	113 (26,0)	4 (0,9)	54 (12,9)	4 (1,0)
Infection des voies respiratoires supérieures ^p	81 (18,7)	0	39 (9,4)	0
Pneumonie	20 (4,6)	1 (0,2)	9 (2,2)	3 (0,7)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion	5 (1,2)	1 (0,2)	3 (0,7)	1 (0,2)
Examens				
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	48 (11,1)	2 (0,5)	17 (4,1)	1 (0,2)
Hausse du taux sanguin de bilirubine ^c	32 (7,4)	2 (0,5)	23 (5,5)	1 (0,2)

Organe ou système / terme privilégié	Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 434		Chimiothérapie N = 417	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Diminution du poids	32 (7,4)	0	8 (1,9)	0
Hausse de la créatininémie	7 (1,6)	3 (0,7)	7 (1,7)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	114 (26,3)	6 (1,4)	48 (11,5)	2 (0,5)
Hypokaliémie ^f	57 (13,1)	20 (4,6)	17 (4,1)	6 (1,4)
Déshydratation	7 (1,6)	0	5 (1,2)	1 (0,2)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ⁱ	102 (23,5)	2 (0,5)	94 (22,5)	8 (1,9)
Troubles du système nerveux				
Céphalées ^e	76 (17,5)	2 (0,5)	43 (10,3)	0
Dysgueusie	51 (11,8)	1 (0,2)	24 (5,8)	0
Étourdissements	37 (8,5)	0	26 (6,2)	1 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	69 (15,9)	0	38 (9,1)	0
Pneumopathie interstitielle ^r	49 (11,3)	3 (0,7)	1 (0,2)	0
Épistaxis	44 (10,1)	0	15 (3,6)	1 (0,2)
Dyspnée	27 (6,2)	0	41 (9,8)	1 (0,2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	210 (48,4)	0	87 (20,9)	2 (0,5)
Éruption cutanée ^k	37 (8,5)	1 (0,2)	39 (9,4)	1 (0,2)
Prurit	17 (3,9)	0	11 (2,6)	0

CTCAE = critères communs de dénomination des effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 5.0; MedDRA = Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), version 26.1; TP = terme privilégié.

Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur le nombre de patients de l'ensemble d'analyse de l'innocuité.

Un sujet ayant eu un même effet indésirable à plusieurs reprises a été compté une fois pour cet effet indésirable.

^a Le terme groupé «douleurs abdominales» comprend les TP gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur gastro-intestinale.

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

- c Le terme groupé «hausse du taux sanguin de bilirubine» comprend les TP hausse du taux de bilirubine conjuguée, hausse du taux sanguin de bilirubine, hausse du taux de bilirubine libre sanguine et hyperbilirubinémie.
- d Le terme groupé «fatigue» comprend les TP asthénie, fatigue, léthargie et malaise.
- e Le terme groupé «céphalées» comprend les TP céphalée et migraine.
- f Le terme groupé «hypokaliémie» comprend les TP diminution du taux sanguin de potassium et hypokaliémie.
- g Le terme groupé «leucopénie» comprend les TP leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.
- h Le terme groupé «lymphopénie» comprend les TP diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie.
- i Le terme groupé «douleur musculosquelettique» comprend les TP dorsalgie, douleur osseuse, gêne dans les membres, spasmes musculaires, douleur thoracique musculosquelettique, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur au cou et douleur dans les extrémités.
- j Le terme groupé «neutropénie» comprend les TP neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.
- k Le terme groupé «éruption cutanée» comprend les TP éruption cutanée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse.
- l Le terme groupé «stomatite» comprend les TP ulcère aphteux, ulcération buccale et stomatite.
- m Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend les TP diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie.
- n Le terme groupé «hausse des transaminases» comprend les TP hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, anomalie des résultats aux épreuves de la fonction hépatique, hypertransaminasémie, hausse des valeurs obtenues aux épreuves de la fonction hépatique et hausse des transaminases.
- o Le terme groupé «COVID-19» comprend les TP COVID-19 et pneumonie liée à la COVID-19.
- p Le terme groupé «infection des voies respiratoires supérieures» comprend les TP grippe, maladie pseudogrippale, laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite et infection des voies respiratoires supérieures.
- q Le terme groupé «vision trouble» comprend les TP vision trouble et trouble visuel.
- r Le terme groupé «pneumopathie interstitielle» comprend les TP bronchiectasie (n = 1), pneumopathie interstitielle (n = 24), infection des voies respiratoires inférieures (n = 1), pneumonie (n = 1), pneumonie bactérienne (n = 1), pneumonite (n = 20) et effet toxique pulmonaire (n = 1). Ces événements ont été jugés comme étant une pneumopathie interstitielle et liés à l'emploi d'ENHERTU. Des événements de grade 1, de grade 2 et de grade 3 ont été signalés, respectivement, chez 1,6 %, 8,3 % et 0,7 % des patients du groupe sous ENHERTU. Aucun événement de grade 4 n'a été signalé dans le groupe sous ENHERTU. Des événements de grade 5 qui ont été jugés comme étant une pneumopathie interstitielle liée au médicament ont été signalés chez 0,7 % des patients du groupe sous ENHERTU.

Cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique

L'innocuité d'ENHERTU à la dose de 6,4 mg/kg a été évaluée à partir des données groupées de 229 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique lors des études DESTINY-Gastric01 (N = 125), DESTINY-Gastric02 (N = 79) et DS8201-A-J101 (cohorte de patients atteints d'un cancer gastrique, N = 25).

Dans l'ensemble des études, les effets indésirables observés le plus souvent (fréquence ≥ 20 %) chez les patients traités par ENHERTU à 6,4 mg/kg ont été les suivants : nausées (65,5 %), diminution de l'appétit (54,1 %), fatigue (52,8 %), neutropénie (49,3 %), anémie (49,3 %), thrombocytopénie (34,5 %), vomissements (32,3 %), diarrhée (32,3 %),

leucopénie (29,3 %), constipation (25,8 %), alopecie (22,3 %) et pyrexie (20,5 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents (> 1 %) ont été les suivants : diminution de l'appétit (7,0 %), pneumopathie interstitielle (3,9 %), pneumonie (3,9 %), nausées (2,2 %), vomissements (1,7 %), déshydratation (1,7 %), anémie (1,7 %), diarrhée (1,3 %), douleur abdominale (1,3 %) et pyrexie (1,3 %). Au total, 2 patients (0,9 %) ont présenté des effets indésirables ayant entraîné leur décès, soit 1 cas attribué à une pneumopathie interstitielle et 1 cas attribué à une pneumonie.

Des interruptions de dose en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 39,3 % des patients traités par 6,4 mg/kg d'ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une interruption du traitement (fréquence > 2 %) ont été les suivants : neutropénie (17,9 %), anémie (8,3 %), diminution de l'appétit (7,0 %), leucopénie (5,2 %), fatigue (4,4 %), pneumopathie interstitielle (3,5 %), pneumonie (3,5 %), thrombocytopénie (2,6 %) et infection des voies respiratoires supérieures (2,2 %). On a procédé à des réductions de dose chez 27,5 % des patients traités par ENHERTU. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose (fréquence > 2 %) ont été les suivants : neutropénie (9,2 %), diminution de l'appétit (8,3 %), nausées (6,6 %), fatigue (5,7 %) et neutropénie fébrile (2,2 %). L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables s'est produit chez 11,4 % des patients traités par ENHERTU. L'effet indésirable ayant entraîné le plus d'arrêts définitifs du traitement (fréquence > 2 %) a été la pneumopathie interstitielle (6,6 %).

Le tableau 10 présente les effets indésirables signalés dans les études DESTINY-Gastric01 et DESTINY-Gastric02. La durée médiane du traitement a été de 4,6 mois (plage de 0,7 à 29,7) dans le groupe sous ENHERTU de la cohorte principale de l'étude DESTINY-Gastric01 et de 4,3 mois (plage de 0,7 à 15,9) dans le groupe sous ENHERTU de l'étude à un seul groupe DESTINY-Gastric02.

Tableau 10 – Effets indésirables fréquents (≥1 % de tous grades) signalés chez les patients traités par ENHERTU dans les études DESTINY-Gastric01 et DESTINY-Gastric02

Organe ou système / Terme privilégié	Étude DESTINY-Gastric01				Étude DESTINY-Gastric02	
	Trastuzumab déruxécane N = 125		Chimiothérapie choisie par le médecin N = 62		Trastuzumab déruxécane N = 79	
	Tous grades ^a n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)	Tous grades ^a n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)	Tous grades ^a n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie ^b	81 (65)	64 (51)	22 (35)	15 (24)	20 (25)	10 (13)
Anémie ^c	72 (58)	48 (38)	19 (31)	14 (23)	27 (34)	11 (14)
Leucopénie ^d	48 (38)	26 (21)	22 (35)	7 (11)	8 (10)	4 (5)
Lymphopénie ^e	29 (23)	15 (12)	2 (3)	1 (2)	4 (5)	3 (4)
Thrombocytopénie ^f	50 (40)	14 (11)	4 (6,5)	2 (3)	17 (22)	3 (4)
Neutropénie fébrile	6 (5)	6 (5)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	2 (3)
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	79 (63)	7 (6)	29 (47)	1 (2)	52 (66)	6 (8)

Organe ou système / Terme privilégié	Étude DESTINY-Gastric01				Étude DESTINY-Gastric02	
	Trastuzumab déruxtécán N = 125		Chimiothérapie choisie par le médecin N = 62		Trastuzumab déruxtécán N = 79	
	Tous grades ^a n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)	Tous grades ^a n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)	Tous grades ^a n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)
Vomissements	33 (26)	0	5 (8)	0	33 (42)	2 (3)
Diarrhée	41 (33)	3 (2)	20 (32)	1 (2)	28 (35)	1 (1)
Douleurs abdominales ^g	19 (15)	1 (0,8)	9 (15)	2 (3)	16 (20)	2 (3)
Constipation	31 (25)	0	15 (24)	0	21 (27)	0
Stomatite ^h	14 (11)	2 (2)	3 (5)	0	1 (1)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue ⁱ	69 (55)	11 (9)	27 (44)	3 (5)	44 (56)	4 (5)
Pyrexie	31 (25)	0	10 (16)	0	8 (10)	0
Œdème périphérique	14 (11)	0	0	0	4 (5)	0
Troubles hépatobiliaires						
Anomalies de la fonction hépatique	11 (9)	4 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0
Infections et infestations						
Infection des voies respiratoires supérieures ^j	21 (17)	1 (0,8)	8 (13)	0	1 (1)	0
Pneumonie	13 (10)	3 (2)	1 (2)	0	2 (3)	2 (3)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions						
Réaction liée à la perfusion ^k	2 (2)	0	0	0	0	0
Examens						
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	12 (10)	3 (2)	3 (5)	0	10 (13)	1 (1)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	9 (7)	2 (2)	3 (5)	0	6 (8)	1 (1)

Organe ou système / Terme privilégié	Étude DESTINY-Gastric01				Étude DESTINY-Gastric02	
	Trastuzumab déruxtécán N = 125		Chimiothérapie choisie par le médecin N = 62		Trastuzumab déruxtécán N = 79	
	Tous grades ^a n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)	Tous grades ^a n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)	Tous grades ^a n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	10 (8)	1 (0,8)	0	0	4 (5)	1 (1)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	11 (9)	4 (3)	2 (3)	0	6 (8)	1 (1)
Troubles métaboliques et nutritionnels						
Hypokaliémie	10 (8)	5 (4)	4 (6)	4 (6)	12 (15)	1 (1)
Diminution de l'appétit	76 (61)	21 (17)	28 (45)	8 (13)	26 (33)	4 (5)
Déshydratation	8 (6)	3 (2)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Pneumopathie interstitielle ^l	16 (13)	3 (2)	0	0	6 (8)	0
Dyspnée	1 (0,8)	0	1 (2)	0	7 (9)	1 (1)
Toux	6 (5)	0	2 (3)	0	8 (10)	1 (1)
Épistaxis	4 (3)	0	0	0	6 (8)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie	28 (22)	0	9 (15)	0	19 (24)	0
Prurit	10 (8)	0	2 (3)	0	2 (3)	0
Éruption cutanée ^m	7 (6)	0	3 (5)	0	1 (1)	0

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

TP = terme privilégié

* Date limite de collecte des données : 3 juin 2020 (étude DESTINY-Gastric01), 9 avril 2021 (étude DESTINY-Gastric02)

^a Les grades des MI survenues lors des études DESTINY-Gastric01 et DESTINY-Gastric02 ont été établis respectivement selon les versions 4.03 et 5.0 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE, pour Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute (NCI).

^b Le terme groupé «neutropénie» comprend les TP neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.

^c Le terme groupé «anémie» comprend les TP anémie, baisse du taux d'hémoglobine, baisse de l'hématocrite et baisse du nombre de globules rouges.

- d Le terme groupé «leucopénie» comprend les TP leucopénie et baisse du nombre de globules blancs.
- e Le terme groupé «lymphopénie» comprend les TP lymphopénie et baisse du nombre de lymphocytes.
- f Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend les TP thrombocytopénie et baisse du nombre de plaquettes.
- g Le terme groupé «douleurs abdominales» comprend les TP douleur abdominale, gêne abdominale, douleur gastro-intestinale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.
- h Le terme groupé «stomatite» comprend les TP stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale et formation d'ampoules sur la muqueuse buccale.
- i Le terme groupé «fatigue» comprend les TP fatigue, asthénie et malaise.
- j Le terme groupé «infection des voies respiratoires supérieures» comprend les TP infection des voies respiratoires supérieures, grippe, maladie pseudogrippale, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite et rhinite.
- k Réactions liées à la perfusion en tant que TP.
- l La pneumopathie interstitielle comprend les manifestations qui ont été jugées comme étant une pneumopathie interstitielle : pneumonite, pneumopathie interstitielle et pneumonie.
- m Le terme groupé «éruption cutanée» comprend les TP éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse et éruption cutanée maculopapuleuse.

Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC)

L'innocuité d'ENHERTU a été évaluée dans le cadre d'une analyse des données combinées d'un sous-groupe de 311 patients atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques ayant reçu au moins une dose d'ENHERTU à 5,4 mg/kg lors de quatre études multicentriques de phase II menées en mode ouvert : DESTINY-PanTumor02 (N = 75), DESTINY-Lung01 (N = 17), DESTINY-CRC02 (N = 65) et DESTINY-Breast01 (N = 154). Étaient exclus des études les patients qui avaient des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ayant nécessité une corticothérapie ou qui étaient atteints d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite au moment de la sélection, ainsi que les patients qui avaient des antécédents de cardiopathie cliniquement importante. Les données démographiques et les caractéristiques initiales du sous-groupe analysé étaient les suivantes : l'âge médian était de 59 ans (plage de 25 à 96), 76,8 % des patients étaient de sexe féminin, 50,2 % étaient de race blanche, 41,8 % étaient d'origine asiatique, 2,9 % étaient de race noire ou afro-américaine, 53,4 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 et 46,3 %, un indice fonctionnel ECOG de 1. La durée médiane du traitement a été de 8,4 mois (plage de 0,7 à 29,5).

L'innocuité d'ENHERTU à 5,4 mg/kg a été évaluée dans le cadre d'une analyse des données combinées d'un sous-groupe de 311 patients atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques qui ont participé aux études DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, DESTINY-CRC02 et DESTINY-Breast01.

Dans l'ensemble des études, les effets indésirables signalés le plus souvent (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées (70,4 %), fatigue (60,1 %), neutropénie (38,3 %), vomissements (35,7 %), alopecie (35,4 %), diminution de l'appétit (34,7 %), anémie (32,8 %), diarrhée (32,2 %), constipation (29,9 %), thrombocytopénie (23,2 %), infection des voies respiratoires supérieures (20,9 %) et douleur musculosquelettique (20,6 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents (fréquence > 1 %) ont été les suivants : pneumopathie interstitielle (4,8 %), vomissements (2,6 %), nausées (2,3 %), pneumonie (1,9 %), fatigue (1,3 %) et douleur abdominale (1,3 %). Au total, 10 patients (3,2 %) ont présenté des effets indésirables ayant entraîné leur décès : 9 cas attribués à une pneumopathie interstitielle (2,9 %) et 1 cas attribué à une pneumonie (0,3 %).

Des effets indésirables ont entraîné des interruptions du traitement chez 32,5 % des patients recevant ENHERTU. Les principaux effets indésirables (fréquence > 2 %) associés à une interruption du traitement ont été les suivants : neutropénie (14,1 %), anémie (4,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (4,8 %), fatigue (3,9 %), pneumopathie interstitielle (3,5 %), leucopénie (3,5 %) et thrombocytopénie (2,6 %). Des réductions de doses ont été effectuées chez 24,8 % des patients traités par ENHERTU. La fatigue (5,8 %), des nausées (5,1 %), une neutropénie (4,8 %) et une pneumopathie interstitielle (2,6 %) ont été les principaux effets indésirables (fréquence > 2 %) associés à des réductions de la dose. Un effet indésirable a été un motif d'abandon du traitement chez 11,9 % des patients recevant ENHERTU. Le principal effet indésirable (fréquence > 2 %) associé à l'abandon définitif du traitement a été une pneumopathie interstitielle (10 %).

Le tableau 11 présente les effets indésirables signalés au cours de ces quatre études.

Tableau 11 – Effets indésirables fréquents (≥ 1 % de tous grades) signalés chez les patients atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg

Organe ou système / Terme privilégié	Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) – données groupées Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 311	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie ^a	119 (38,3)	67 (21,5)
Anémie ^b	102 (32,8)	37 (11,9)
Thrombocytopénie ^c	72 (23,2)	21 (6,8)
Leucopénie ^d	58 (18,6)	19 (6,1)
Lymphopénie ^e	31 (10,0)	14 (4,5)
Neutropénie fébrile	6 (1,9)	6 (1,9)
Troubles oculaires		
Vision trouble ^f	14 (4,5)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	219 (70,4)	21 (6,8)
Vomissements	111 (35,7)	12 (3,9)
Diarrhée	100 (32,2)	14 (4,5)
Constipation	93 (29,9)	2 (0,6)
Douleurs abdominales ^g	57 (18,3)	4 (1,3)
Stomatite ^h	47 (15,1)	3 (1,0)

Organe ou système / Terme privilégié	Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) – données groupées Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 311	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Dyspepsie	37 (11,9)	1 (0,3)
Distension abdominale	8 (2,6)	0
Flatulence	6 (1,9)	0
Gastrite	3 (1,0)	1 (0,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ⁱ	187 (60,1)	31 (10,0)
Pyrexie	34 (10,9)	0
Œdème périphérique	25 (8,0)	0
Troubles hépatobiliaires		
Hausse des transaminases ^j	59 (19,0)	8 (2,6)
Infections et Infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ^k	65 (20,9)	0
Pneumonie	16 (5,1)	5 (1,6)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions		
Réaction liée à la perfusion ^l	5 (1,6)	0
Examens		
Perte de poids	31 (10,0)	1 (0,3)
Hausse du taux sanguin de bilirubine ^m	24 (7,7)	2 (0,6)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	14 (4,5)	3 (1,0)
Hausse de la créatininémie	10 (3,2)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	108 (34,7)	8 (2,6)
Hypokaliémie ⁿ	37 (11,9)	14 (4,5)
Déshydratation	10 (3,2)	2 (0,6)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ^o	64 (20,6)	1 (0,3)
Troubles du système nerveux		

Organe ou système / Terme privilégié	Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) – données groupées Trastuzumab déruxtécán à 5,4 mg/kg N = 311	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Céphalées ^p	49 (15,8)	0
Étourdissements	26 (8,4)	1 (0,3)
Dysgueusie	17 (5,5)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	60 (19,3)	0
Pneumopathie interstitielle ^q	51 (16,4)	2 (0,6)
Dyspnée	41 (13,2)	5 (1,6)
Épistaxis	32 (10,3)	2 (0,6)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Alopécie	110 (35,4)	1 (0,3)
Éruption cutanée ^r	33 (10,6)	1 (0,3)
Prurit	17 (5,5)	0
Hyperpigmentation de la peau ^s	16 (5,1)	0

MedDRA = Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments (Medical Dictionary for Regulatory Activities)

TP = terme privilégié

^a Le terme groupé «neutropénie» comprend les TP baisse du nombre de neutrophiles et neutropénie.

^b Le terme groupé «anémie» comprend les TP baisse du taux d'hémoglobine, baisse du nombre de globules rouges, anémie et baisse de l'hématocrite.

^c Le terme groupé «thrombocytopénie» comprend les TP baisse du nombre de plaquettes et thrombocytopénie.

^d Le terme groupé «leucopénie» comprend les TP baisse du nombre de globules blancs et leucopénie.

^e Le terme groupé «lymphopénie» comprend les TP baisse du nombre de lymphocytes et lymphopénie.

^f Le terme groupé «vision trouble» comprend les TP vision trouble et trouble visuel.

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

^h Le terme groupé «stomatite» comprend les TP stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, vésication de la muqueuse buccale et éruption de la muqueuse buccale.

ⁱ Le terme groupé «fatigue» comprend les TP fatigue, asthénie, malaise et léthargie.

^j Le terme groupé «hausse des transaminases» comprend les TP hausse des transaminases, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, anomalie des épreuves de la fonction hépatique, dysfonctionnement hépatique et hausse des taux mesurés aux tests de la fonction hépatique.

^k Le terme groupé «infection des voies respiratoires supérieures» comprend les TP grippe, maladie pseudogrippale, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite, rhinite et laryngite.

- ^l Le terme groupé «réaction liée à la perfusion» comprend les TP réaction liée à l'administration, réaction anaphylactique, hypersensibilité, réaction liée à la perfusion et réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion.
- ^m Le terme groupé «hausse du taux sanguin de bilirubine» comprend les TP hausse du taux sanguin de bilirubine, hyperbilirubinémie, hausse du taux sanguin de bilirubine conjuguée et hausse du taux sanguin de bilirubine non conjuguée.
- ⁿ Le terme groupé «hypokaliémie» comprend les TP hypokaliémie et baisse du taux sanguin de potassium.
- ^o Le terme groupé «douleur musculosquelettique» comprend les TP dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires, douleur osseuse, douleur au cou, douleur thoracique musculosquelettique et gêne dans les membres.
- ^p Le terme groupé «céphalées» comprend les TP migraine, céphalée et céphalée d'origine sinusale.
- ^q La pneumopathie interstitielle comprend les manifestations qui ont été jugées comme étant une pneumopathie interstitielle liée au médicament : pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonie organisée, insuffisance respiratoire, insuffisance respiratoire aiguë, alvéolite, opacité pulmonaire, lymphangite, pneumonie, pneumonie bactérienne, fibrose pulmonaire et pneumonite radique. Les manifestations de grade 5 jugées comme étant une pneumopathie interstitielle liée au médicament ont été : pneumonite, insuffisance respiratoire, pneumonie organisée, insuffisance respiratoire aiguë, lymphangite et fibrose pulmonaire.
- ^r Le terme groupé «éruption cutanée» comprend les TP éruption cutanée, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée maculeuse et éruption cutanée prurigineuse.
- ^s Le terme groupé «hyperpigmentation de la peau» comprend les TP hyperpigmentation de la peau, changement de couleur de la peau et trouble de la pigmentation.

Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables

Les données d'innocuité décrites dans la présente section reflètent les populations regroupées traitées par ENHERTU dans les études cliniques.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Cancer du sein inopérable ou métastatique

Chez les 1741 patients atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique qui ont reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg, 84 cas (4,8 %) de réduction de la FEVG sont survenus sous forme de manifestations indésirables, dont 68 (3,9 %) étaient de grade 2 et 8 (0,5 %) étaient de grade 3 (voir 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques). On a également observé une réduction de la FEVG de grade 2 en lien avec les résultats anormaux aux examens de laboratoire (voir 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives). Aucune réduction de la FEVG à moins de 20 % n'a été signalée.

Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique

Sur les 229 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique et traités par ENHERTU à 6,4 mg/kg, 15 cas (6,5 %) de réduction de la FEVG ont été rapportés, dont 14 (6,1 %) étaient de grade 2 et 1 (0,4 %) était de grade 3 (voir 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives).

Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC)

Chez les 311 patients atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, une réduction de la

FEVG a été signalée chez 10 patients (3,2 %), dont 6 cas (1,9 %) de grade 2, 3 cas (1,0 %) de grade 3 et 1 cas (0,3 %), de grade 4. Aucune réduction de la FEVG à moins de 20 % n'a été signalée.

Anémie/thrombocytopénie

Chez les patients atteints de cancer gastrique traités par ENHERTU à 6,4 mg/kg (n = 229), 25,3 % (58/229) ont reçu une transfusion dans les 28 jours suivant l'apparition d'une anémie ou d'une thrombocytopénie. Les transfusions étaient principalement destinées à traiter l'anémie.

Neutropénie

Cancer du sein inopérable ou métastatique

Chez les 1741 patients atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique qui ont reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg, 633 (36,4 %) ont présenté une neutropénie et 323 (18,6 %), une manifestation de grade 3 ou 4. Une neutropénie fébrile a été décelée chez 1,0 % des patients (voir 8 Effets indésirables).

Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique

Chez les 229 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique qui ont été traités par ENHERTU à 6,4 mg/kg, une neutropénie a été signalée chez 103 patients (45,0 %). Des manifestations de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 77 patients (33,6 %). Une neutropénie fébrile a été décelée chez 3,9 % des patients (voir 8 Effets indésirables).

Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC)

Chez les 311 patients atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques qui ont reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg, une neutropénie a été signalée chez 119 patients (38,3 %) et a été de grade 3 ou 4 chez 67 patients (21,5 %). Une neutropénie fébrile a été décelée chez 1,9 % des patients (voir 8 Effets indésirables).

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Cancer du sein inopérable ou métastatique

Au cours des études cliniques, chez les 1741 patients atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, 217 (12,5 %) ont eu une pneumopathie interstitielle jugée comme étant liée au médicament, déterminée par un comité d'examen indépendant. La plupart des cas de pneumopathie interstitielle étaient de grade 1 (2,9 %) ou de grade 2 (7,8 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 0,8 % des patients. Des cas de grade 5 sont survenus chez 0,9 % des patients. La médiane du temps écoulé avant la première apparition était de 5,6 mois (plage de 0,85 à 31,6).

Des 1741 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, 195 (11,2 %) présentaient une insuffisance rénale modérée au début du traitement, et une pneumopathie interstitielle jugée comme étant liée au médicament a été signalée chez 45 (23,1 %) d'entre eux (grade 1 : 3,6 %; grade 2 : 15,9 %; grade 3 : 0,5 %; grade 5 : 3,1 %), comparativement à 103 (11,6 %) des patients ayant une fonction rénale normale (n = 888) et à 67 (10,3 %) de ceux atteints d'une insuffisance rénale légère (n = 649). Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ont été exclus des études cliniques.

Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œophagienne HER2 positif inopérable ou métastatique

Au cours des études cliniques, parmi les 229 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique qui ont été traités par ENHERTU à 6,4 mg/kg, 25 cas (10,9 %) de pneumopathie interstitielle sont survenus, selon l'évaluation d'un comité d'examen indépendant; 7,3 % (8/109) des patients étaient âgés de < 65 ans et 14,2 % (17/120) des patients étaient âgés de ≥ 65 ans. La plupart des cas étaient de grade 1 (2,6 %) et de grade 2 (6,6 %). Des cas de grade 3 et de grade 4 sont survenus chez 0,9 % et 0,4 % des patients, respectivement. Un cas (0,4 %) de grade 5 a été signalé. La médiane du temps écoulé avant le premier épisode était de 2,8 mois (plage de 1,2 à 21,0).

Des 229 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique qui ont été traités par ENHERTU à 6,4 mg/kg, 56 (24,5 %) présentaient une insuffisance rénale modérée au début du traitement, et une pneumopathie interstitielle liée au médicament a été signalée chez 8 (14,3 %) des patients dans ce sous-groupe (grade 1 : 3,6 %; grade 2 : 7,1 %; grade 3 : 1,8 %; grade 4 : 1,8 %), comparativement à 8 (11,8 %) des patients ayant une fonction rénale normale (n = 68) et à 9 (9,9 %) de ceux atteints d'une insuffisance rénale légère (n = 91). Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ont été exclus des études cliniques.

Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC)

Au cours des études cliniques, parmi les 311 patients atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques ayant été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, 51 (16,4 %) ont présenté une pneumopathie interstitielle jugée comme étant liée au médicament, selon l'évaluation d'un comité d'examen indépendant. La plupart des cas de pneumopathie interstitielle étaient de grade 1 (3,2 %) ou de grade 2 (9,6 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 0,6 % des patients. On a signalé des cas de grade 5 chez 9 patients (2,9 %). La médiane du temps écoulé avant la première apparition était de 4,2 mois (plage de 1,2 à 22,3). La fréquence des cas de pneumopathie interstitielle jugée comme étant liée au médicament était de 20,0 % (19/95) chez les patients âgés de ≥ 65 ans et de 14,8 % (32/216) chez les patients âgés de < 65 ans; elle était de 33,3 % (5/15) chez les patients pesant ≥ 89 kg et de 15,5 % (46/296) chez les patients pesant < 89 kg.

Des 311 patients atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, 45 (14,5 %) présentaient une insuffisance rénale modérée au début du traitement, et une pneumopathie interstitielle jugée comme étant liée au médicament a été signalée chez 11 (24,4 %) d'entre eux (grade 1 : 6,7 %; grade 2 : 11,1 %; grade 3 : 0 %; grade 4 : 0 %), comparativement à 21 (14,4 %) des patients ayant une fonction rénale normale (n = 146) et à 19 (16,0 %) de ceux atteints d'une insuffisance rénale légère (n = 119). Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ont été exclus des études cliniques.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Cancer du sein HER2 positif

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

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

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

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés au cours de l'étude DESTINY-Breast02

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile (0,3 %)

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

D'autres effets indésirables cliniquement pertinents ont été signalés chez moins de 10 % des patients du groupe traité par ENHERTU :

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

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

Infections et infestations : sepsis (0,9 %)

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

Cancer du sein à faible et à ultrafaible expression de HER2

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

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

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : réactions liées à la perfusion^a (0,5 %)

^aLe terme groupé «réactions liées à la perfusion» comprend les TP réactions au point d'injection et frissons.

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés au cours de l'étude DESTINY-Breast06

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

Troubles gastro-intestinaux : gastrite (0,7 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : hyperpigmentation de la peau (0,9 %)

Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne HER2 positif

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés au cours des études DS8201-A-J101, DESTINY-Gastric01 et DESTINY-Gastric02

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

Infections et infestations : sepsis (0,9 %)

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Résultats d'études cliniques

Cancer du sein HER2 positif

Tableau 12 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patients de l'étude DESTINY-Breast03

Paramètre de laboratoire	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 257		trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg N = 261	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hématologie				
Diminution du nombre de globules blancs	190 (73,9)	21 (8,2)	62 (23,9)	2 (0,8)
Diminution du nombre de neutrophiles	179 (69,6)	45 (17,5)	77 (29,7)	6 (2,3)
Diminution du taux d'hémoglobine	164 (63,8)	17 (6,6)	99 (38,2)	16 (6,2)
Diminution du nombre de lymphocytes	142 (55,3)	37 (14,4)	59 (22,8)	10 (3,9)
Diminution du nombre de plaquettes	134 (52,1)	19 (7,4)	204 (78,8)	62 (23,9)
Chimie				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	173 (67,3)	2 (0,8)	215 (83,0)	14 (5,4)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	136 (52,9)	4 (1,6)	174 (67,2)	15 (5,8)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	126 (49,0)	2 (0,8)	118 (45,6)	2 (0,8)
Baisse du taux sanguin de potassium	90 (35,0)	12 (4,7)	102 (39,4)	4 (1,5)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	52 (20,2)	0	36 (13,9)	0

Paramètre de laboratoire	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 257		trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg N = 261	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hausse de la créatininémie	40 (15,6)	2 (0,8)	21 (8,1)	1 (0,4)

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

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

Tableau 13 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patients de l'étude DESTINY-Breast02

Paramètre de laboratoire	ENHERTU 5,4 mg/kg N = 404		Traitement choisi par le médecin N = 195	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hématologie				
Diminution du nombre de globules blancs	282 (69,8)	48 (11,9)	79 (41,6)	6 (3,2)
Diminution du taux d'hémoglobine	269 (66,6)	35 (8,7)	102 (53,7)	6 (3,2)
Diminution du nombre de neutrophiles	259 (64,1)	65 (16,1)	64 (33,7)	9 (4,7)
Diminution du nombre de lymphocytes	235 (58,2)	68 (16,8)	73 (38,4)	9 (4,7)
Diminution du nombre de plaquettes	192 (47,5)	11 (2,7)	58 (30,5)	3 (1,6)
Chimie				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	173 (42,8)	4 (1,0)	60 (31,6)	3 (1,6)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	151 (37,5)	3 (0,7)	56 (29,5)	4 (2,1)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	148 (36,7)	0	32/189 (16,9)	0

Paramètre de laboratoire	ENHERTU 5,4 mg/kg N = 404		Traitement choisi par le médecin N = 195	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Baisse du taux sanguin de potassium	120 (29,8)	15 (3,7)	56 (29,5)	15 (7,9)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	92 (22,8)	1 (0,3)	84 (44,2)	4 (2,1)
Hausse de la créatininémie	30 (7,4)	1 (0,3)	24 (12,6)	0

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

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

Tableau 14 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patients des études DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101

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

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

Fraction d'éjection du ventricule gauche

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

Cancer du sein à faible et à ultrafaible expression de HER2

Tableau 15 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patients de l'étude DESTINY-Breast04

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

Paramètre de laboratoire	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 371		Chimiothérapie N = 172	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hausse de la créatininémie	53 (14,5)	4 (1,1)	16 (9,5)	1 (0,6)

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

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

Tableau 16 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patientes de l'étude DESTINY-Breast06

Paramètre de laboratoire	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 434		Chimiothérapie N = 417	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hématologie				
Diminution du nombre de globules blancs	372 (86,3)	57 (13,2)	292 (71,2)	43 (10,5)
Diminution du nombre de neutrophiles	324 (75,2)	115 (26,7)	219 (53,4)	81 (19,8)
Diminution du taux d'hémoglobine	297 (68,9)	37 (8,6)	236 (57,6)	21 (5,1)
Diminution du nombre de lymphocytes	283 (65,7)	81 (18,8)	189 (46,1)	31 (7,6)
Diminution du nombre de plaquettes	207 (48,0)	24 (5,6)	103 (25,1)	4 (1,0)
Chimie				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	189 (43,9)	14 (3,2)	123 (30,1)	3 (0,7)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	186 (43,4)	1 (0,2)	89 (21,8)	1 (0,2)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	178 (41,3)	11 (2,6)	111 (27,1)	5 (1,2)
Diminution du taux sanguin de potassium	149 (34,6)	33 (7,7)	60 (14,7)	12 (2,9)

Paramètre de laboratoire	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 434		Chimiothérapie N = 417	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Diminution du taux d'albumine	93 (21,6)	2 (0,5)	32 (7,8)	1 (0,2)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	69 (16,0)	8 (1,9)	93 (22,8)	6 (1,5)
Hausse de la créatininémie	44 (10,2)	8 (1,9)	33 (8,1)	4 (1,0)

CTCAE = critères communs de dénomination des effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 5.0.

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

La valeur initiale était définie comme étant la dernière mesure non manquante enregistrée avant la première dose du médicament à l'étude.

Les paramètres sont présentés par ordre décroissant de fréquence dans la colonne Tous grades du groupe ENHERTU à 5,4 mg/kg.

Fraction d'éjection ventriculaire gauche

Des mesures en laboratoire de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (ECHO/MUGA) ont été effectuées au début de l'étude et par la suite, tous les 2 cycles dans l'étude DS8201-A-J101 et tous les 4 cycles dans l'étude DESTINY-Breast06. Au total, 61/396 (15,4 %) patients atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique et traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg (n = 434) répondaient aux critères d'une diminution de la FEVG de grade ≥ 2 (NCI-CTCAE version 5.0). Trente-sept de ces 61 patients sont revenus à des valeurs situées autour de 90 % de leur valeur initiale.

Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique

Tableau 17 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patients des études DESTINY-Gastric01 et DESTINY-Gastric02

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	Étude DESTINY-Gastric01				Étude DESTINY-Gastric02	
	ENHERTU N = 125		Chimiothérapie choisie par le médecin N = 62		ENHERTU N = 125	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hématologie						
Baisse du taux d'hémoglobine	96 (76,8)	50 (40,0)	33 (55,0)	14 (23,3)	39 (49,4)	7 (8,9)
Baisse du nombre de globules blancs	94 (75,2)	36 (28,8)	32 (53,3)	8 (13,3)	48 (60,8)	7 (8,9)
Baisse du nombre de neutrophiles	91 (72,8)	64 (51,2)	27 (45,0)	14 (23,3)	42 (53,2)	8 (10,1)
Baisse du nombre de lymphocytes	92 (73,6)	37 (29,6)	32 (54,2)	7 (11,9)	42 (53,2)	12 (15,2)
Baisse du nombre de plaquettes	88 (70,4)	15 (12,0)	7 (11,7)	3 (5,0)	35 (44,3)	1 (1,3)
Chimie						
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	72 (57,6)	11 (8,8)	20 (33,3)	6 (10,0)	25 (31,6)	2 (2,5)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	73 (58,4)	11 (8,8)	21 (35,6)	6 (10,2)	15 (19,2)	1 (1,3)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	62 (49,6)	11 (8,8)	11 (18,3)	2 (3,3)	18 (22,8)	1 (1,3)
Baisse du taux sanguin de potassium	44 (35,2)	6 (4,8)	12 (20,0)	5 (8,3)	22 (27,8)	4 (5,1)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	32 (25,6)	10 (8,0)	4 (6,8)	2 (3,4)	11 (14,1)	0

Les pourcentages ont été calculés en utilisant le nombre de patients dont les résultats aux examens de laboratoire se sont détériorés par rapport aux résultats initiaux selon les critères définis par les CTCAE du NCI versions 4.03 (étude DESTINY-Gastric01) et 5.0 (étude DESTINY-Gastric02), et comme dénominateur, le nombre de patients ayant à la fois des valeurs initiales et des valeurs obtenues après le traitement.

La valeur initiale était définie comme étant la dernière mesure non manquante enregistrée avant la première dose du médicament à l'étude.

Fraction d'éjection du ventricule gauche

Des mesures de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (échocardiogramme/examen MUGA) ont été effectuées en laboratoire au départ et tous les 2 cycles dans l'étude DS8201-A-J101 et tous les 4 cycles dans les études DESTINY-Breast01 et DESTINY-Breast02. Au total, 15 patients sur 229 (6,6 %) atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique ayant reçu ENHERTU à 6,4 mg/kg ont présenté une réduction de grade ≥ 2 de la FEVG (selon les critères des CTCAE du NCI, version 4.03 ou 5.0). De ce nombre, 3 patients sur 15 sont subséquemment revenus à environ 90 % de leur valeur de départ.

Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC)

Tableau 18 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire chez les patients atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg

Paramètre de laboratoire	ENHERTU à 5,4 mg/kg N = 311	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hématologie		
Baisse du nombre de globules blancs	236 (76,6)	31 (10,1)
Baisse du taux d'hémoglobine	204 (66,2)	27 (8,8)
Baisse du nombre de neutrophiles	204 (66,9)	63 (20,7)
Baisse du nombre de lymphocytes	173 (58,1)	60 (20,1)
Baisse du nombre de plaquettes	153 (50,0)	20 (6,5)
Chimie		
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	136 (44,3)	5 (1,6)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	133 (43,3)	5 (1,6)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	108 (35,0)	3 (1,0)
Hypokaliémie	89 (29,2)	15 (4,9)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	50 (16,2)	2 (0,6)
Hausse de la créatininémie	36 (11,7)	0

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

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

Fraction d'éjection du ventricule gauche

Des mesures de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (échocardiogramme/examen MUGA) ont été effectuées en laboratoire au départ et tous les 4 cycles dans les études DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, DESTINY-CRC02 et DESTINY-Breast01. Au total, 41 patients sur 279 (14,7 %) atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inopérables ou métastatiques ayant été traités par ENHERTU à

5,4 mg/kg ont présenté une réduction de grade ≥ 2 de la FEVG (selon les critères des CTCAE du NCI, version 4.03 ou 5.0). De ce nombre, 19 patients sur 41 sont subséquemment revenus à environ 90 % de leur valeur de départ.

9 Interactions médicamenteuses

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Tableau 19 – Paramètres pharmacocinétiques suivant l'administration d'une dose de 5,4 mg/kg de trastuzumab déruxtécán d'après une analyse non compartimentale de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif

	C_{max} (ug/mL ^a ou ng/mL ^b)	C_{min} (ug/mL ^a ou ng/mL ^b)	ASCinf (ug/mL*jour ^a ou ng/mL*jour ^b)	AUC(tau) (ug/mL*jour ^a ou ng/mL*jour ^b)	Cl (mL/jour/ kg) ^c	V_{éq} (L) ^c	Demi-vie (jours)	T_{max}^c (heures)	Taux d'accumulation^d
trastuzumab déruxtécán	124 (32,6) [N = 232]	5,5 (5,1) [N = 215]	609 (203) [N = 50]	573 (167) [N = 190]	10,4 (3,5) [N = 212]	3,66 (0,93) [N = 212]	5,6 (1,2) [N = 50]	2,2 (0,02 - 167) [N = 232]	1,35 (0,15) [N = 51]
DXd	8,2 (5,7) [N = 232]	0,26 (0,25) [N = 226]	36,4 (12,8) [N = 45]	33,3 (16,6) [N = 109]	ND	ND	5,6 (1,3) [N = 45]	6,8 (0,24 - 167) [N = 232]	1,09 (0,194) [N = 51]

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

ASCinf = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps 0 à l'infini; ASC(tau) = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps durant l'intervalle posologique; Cl = clairance; C_{max} = concentration sérique maximale observée; C_{min} = concentration sérique minimale; DXd = inhibiteur de la topoisomérase I libéré; ND = Non déterminée (étant donné que l'on n'a pas évalué le DXd en tant que dose administrée, V_{éq} et Cl pour le DXd n'ont pas été évalués); T_{max} = temps nécessaire pour obtenir la concentration sérique maximale observée; V_{éq} = volume de distribution à l'état d'équilibre.

^a Pour le trastuzumab déruxtécán

^b Pour le DXd

^c Les valeurs rapportées sont des médianes (plage)

^d Le taux d'accumulation de trastuzumab déruxtécán et de DXd pour l'ASC(tau) au cycle 3 vs le cycle 1 a été déterminé suivant l'administration d'une dose de 6,4 mg/kg

Distribution

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

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

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

Métabolisme

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

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

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

Élimination

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

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

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

Populations et pathologies particulières

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

- **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique du trastuzumab déruxtécán ou du DXd chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave n'est pas connue.

- **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique du trastuzumab déruxtécán ou du DXd chez les patients présentant une insuffisance rénale grave n'est pas connue.

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé. De plus, la fréquence de production d'anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observée dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que la méthode d'analyse, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et toute maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions de la comparaison de la fréquence d'anticorps observée dans les études décrites ci-dessous à celle d'anticorps dans d'autres études ou dirigés contre d'autres produits.

Aux doses de 5,4 mg/kg et de 6,4 mg/kg évaluées dans le cadre des études cliniques, 2,2 % (70/3124) des patients évaluable ont présenté des anticorps dirigés contre le trastuzumab déruxtécán après le traitement par ENHERTU. La fréquence des anticorps neutralisants dirigés contre le trastuzumab déruxtécán apparus en cours de traitement était de 0,1 % (3/3124). En raison du nombre limité de patients ayant reçu un résultat positif aux anticorps anti-médicament, on ne peut tirer aucune conclusion concernant un effet potentiel de l'immunogénicité sur l'efficacité ou l'innocuité.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conservation des fioles

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

Ne pas congeler.

Durée de vie de la solution reconstituée

Le produit ne contient aucun agent de conservation. En raison de l'absence d'agents de conservation, est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après sa reconstitution. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, l'utilisateur doit respecter la durée et les conditions d'entreposage et celles-ci ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

Si la reconstitution est effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées, la solution reconstituée peut être conservée à une température de 2 à 8 °C pendant une période maximale de 48 heures après sa reconstitution, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Durée de vie de la solution diluée

Il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après sa dilution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée qui a été diluée dans un sac de perfusion contenant une solution de dextrose à 5 % peut être conservée à la température ambiante jusqu'à 4 heures (incluant la préparation et la perfusion), ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à 24 heures, à l'abri de la lumière. Ces durées de conservation débutent au moment de la dilution.

Mise au rebut

Voir 12 Instructions particulières de manipulation du produit.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

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

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

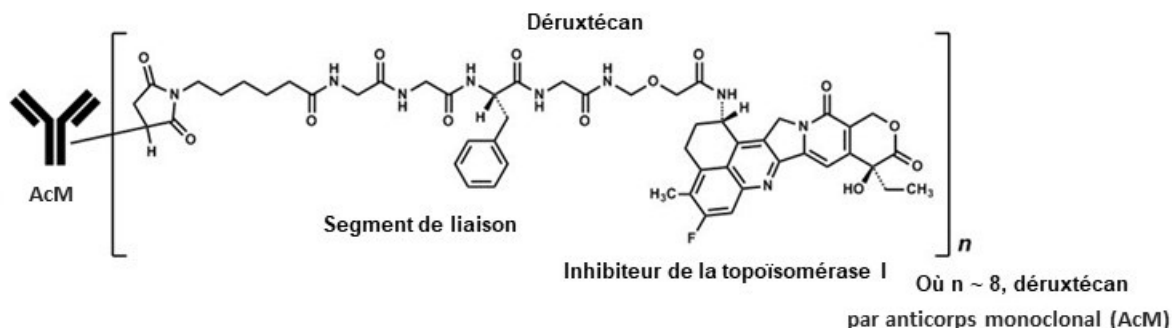
Dénomination commune de la substance médicamenteuse : trastuzumab déruxtécane

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

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

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

Structure :



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

Norme pharmaceutique : Reconnue

Caractéristiques du produit

Le trastuzumab déruxtécane est un anticorps ciblant le récepteur HER2 conjugué à un inhibiteur de la topoisomérase. L'anticorps est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant; l'inhibiteur de la topoisomérase I et le segment de liaison sont produits par synthèse chimique. Environ 8 molécules de déruxtécane sont fixées à chaque molécule d'anticorps.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

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

Tableau 20 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant pris part à l'étude clinique sur le cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique après au moins un traitement anti-HER2

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

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

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

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

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

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

Résultats de l'étude (DESTINY-Breast03)

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

Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le tableau 21 et la figure 1.

Tableau 21 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité de l'étude DESTINY-Breast03

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

Paramètre d'efficacité	ENHERTU (5,4 mg/kg) N = 261	trastuzumab emtansine (3,6 mg/kg) N = 263
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (40,5; NÉ)	NA (34,0; NÉ)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,64 (0,47; 0,87)	
Valeur p [‡]	p = 0,0037	
Taux de réponse objective confirmé par ECII ^a		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
IC à 95 %	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Réponse complète, n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Réponse partielle, n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)

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

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

- a Date limite de collecte des données : 21 mai 2021. La durée médiane de suivi chez les patientes a été de 15,9 mois (plage de 0,0 à 32,7) dans le groupe sous ENHERTU et de 15,3 mois (plage de 0,0 à 31,3) dans le groupe sous trastuzumab emtansine.
- b Date limite de collecte des données : 25 juillet 2022 pour une analyse intermédiaire prédéfinie de la SG. La durée médiane de suivi chez les patientes a été de 28,4 mois (plage de 0,0 à 46,9) dans le groupe sous ENHERTU et de 26,5 mois (plage de 0,0 à 45,0) dans le groupe sous trastuzumab emtansine.
- c TRO confirmé
- * Fondé sur un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié
- † Fondée sur un test de Mantel-Haenzel stratifié; comparée au seuil d'efficacité de $2,04 \times 10^{-4}$
- ‡ Présentée avec 6 décimales
- ‡ Fondée sur un test de Mantel-Haenzel stratifié; comparée au seuil d'efficacité de $1,3 \times 10^{-2}$ (avec 68 % du total des événements prévus pour l'analyse finale)

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

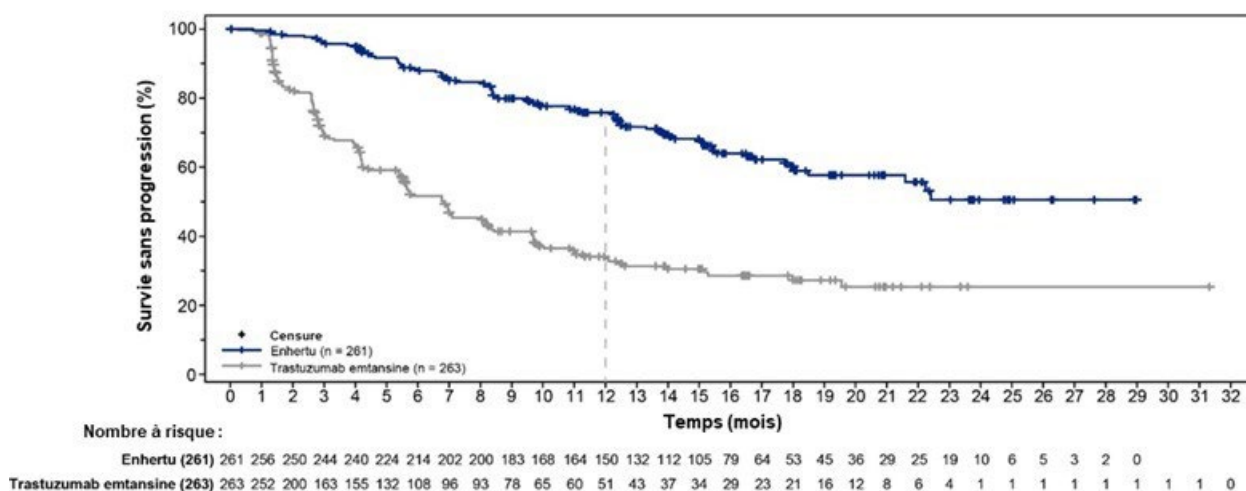
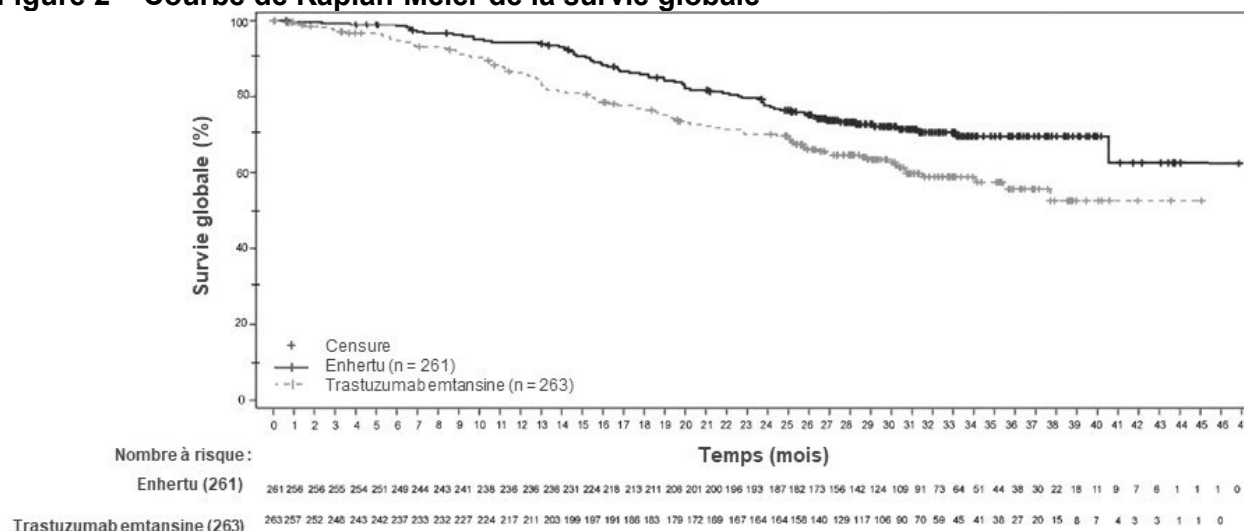


Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



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

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

Tableau 22 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part à l'étude clinique sur le cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique après un traitement par le trastuzumab emtansine

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DESTINY-Breast02	Étude multicentrique de phase III, contrôlée par traitement actif, en mode ouvert	ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v. ou TCM (trastuzumab plus capécitabine ¹ ou lapatinib plus capécitabine ²)	ENHERTU : 406 TCM : 202 (trastuzumab plus capécitabine : 91; lapatinib plus capécitabine : 111)	ENHERTU : 54,6 ans (22 à 89) TCM : 55,1 ans (25 à 87)	ENHERTU : 99,3 % – Femmes TCM : 99,0 % – Femmes

DESTINY-Breast01	Étude multicentrique de phase II, en mode ouvert et avec un seul agent	ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v.	184	55 ans (28 à 96)	100 % – Femmes
------------------	--	-----------------------------------	-----	------------------	----------------

TCM = traitement choisi par le médecin

- ¹ Trastuzumab : 8 mg/kg par voie i.v. au jour 1 suivis de 6 mg/kg tous les 21 jours (de chaque cycle de 21 jours); capécitabine : 1250 mg/m² par voie orale deux fois par jour, du jour 1 au jour 14 de chaque cycle de 21 jours
- ² Lapatinib : 1250 mg par jour par voie orale, du jour 1 au jour 21 de chaque cycle de 21 jours; capécitabine : 1250 mg/m² par voie orale deux fois par jour, du jour 1 au jour 14 de chaque cycle de 21 jours)

Étude : DESTINY-Breast02

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-Breast02)

L'efficacité et l'innocuité d'ENHERTU ont été évaluées dans l'étude DESTINY Breast02, une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, menée en mode ouvert et contrôlée par traitement actif qui a recruté des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique et qui ont été traités auparavant par le trastuzumab emtansine.

Des échantillons archivés de tumeurs mammaires étaient requis afin de confirmer la positivité pour HER2, définie comme un score de 3+ par immunohistochimie ou un résultat positif par hybridation *in situ*. Étaient exclus de l'étude les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ayant nécessité un traitement par des stéroïdes ou présentant une pneumopathie interstitielle/pneumonite au moment de la sélection, les patients présentant des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques et les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque cliniquement importante. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir ENHERTU à 5,4 mg/kg (N = 406) par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines ou un traitement choisi par le médecin (TCM; N = 202, trastuzumab plus capécitabine ou lapatinib plus capécitabine). La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'expression des récepteurs hormonaux, le traitement antérieur par le pertuzumab et les antécédents de maladie viscérale. Le traitement a été administré jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

La principale mesure de l'efficacité était la SSP évaluée par ECII selon les critères RECIST v1.1. La SG était le principal critère d'évaluation secondaire de l'efficacité. Le taux de réponse objective (TRO) confirmé et la durée de la réponse (DDR) constituaient les critères d'évaluation secondaires.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient similaires entre les groupes de traitement. Parmi les 608 patients répartis au hasard, l'âge médian était de 54 ans (plage de 22 à 88); 99,2 % étaient des femmes; 63,2 % étaient blancs, 29,3 % d'origine asiatique et 2,8 % noirs ou afro-américains; indice fonctionnel ECOG de 0 (57,4 %) ou de 1 (42,4 %); expression des récepteurs hormonaux (58,6 %); présence d'une maladie viscérale (78,3 %); présence de métastases cérébrales au départ (18,1 %); traitement antérieur à action générale pour une maladie métastatique (4,9 %); et traitement antérieur par le pertuzumab (78,0 %).

Résultats de l'étude (DESTINY-Breast02)

La durée médiane du suivi des patients a été de 21,5 mois (plage de 0,1 à 45,6) dans le groupe sous ENHERTU et de 18,6 mois (plage de 0,0 à 45,7) dans le groupe ayant reçu le TCM. L'étude a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP selon l'ECII et de la SG des patients affectés aléatoirement à ENHERTU plutôt qu'au TCM.

Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le tableau 23, la figure 3 et la figure 4.

Tableau 23 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité de l'étude DESTINY-Breast02

Paramètre d'efficacité	ENHERTU (N = 406)	Traitement choisi par le médecin (N = 202)
Survie sans progression évaluée par ECII		
Nombre d'événements (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Rapport des risques instantanés ^a (IC à 95 %)	0,36 (0,28; 0,45)	
Valeur p [†]	p < 0,000001 [‡]	
Survie globale		
Nombre d'événements (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Médiane, mois (IC à 95 %)	39,2 (32,7; NÉ)	26,5 (21,0; NÉ)
Rapport des risques instantanés ^a (IC à 95 %)	0,66 (0,50; 0,86)	
Valeur p [§]	p = 0,0021	
Taux de réponse objective confirmé par ECII ^b		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
IC à 95 %	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Réponse complète, n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Réponse partielle, n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Durée de la réponse évaluée par ECII		
Médiane, mois (IC à 95 %)	19,6 (15,9; NÉ)	8,3 (5,8; 9,5)

IC = intervalle de confiance; NÉ = non évaluable

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

^a Fondée sur un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié

^b Taux de réponse objective confirmé par ECII

[†] Fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié

[‡] Présentée avec 6 décimales

^{*} Fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié; ayant dépassé le seuil d'efficacité de 0,004

Figure 3 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par ECII

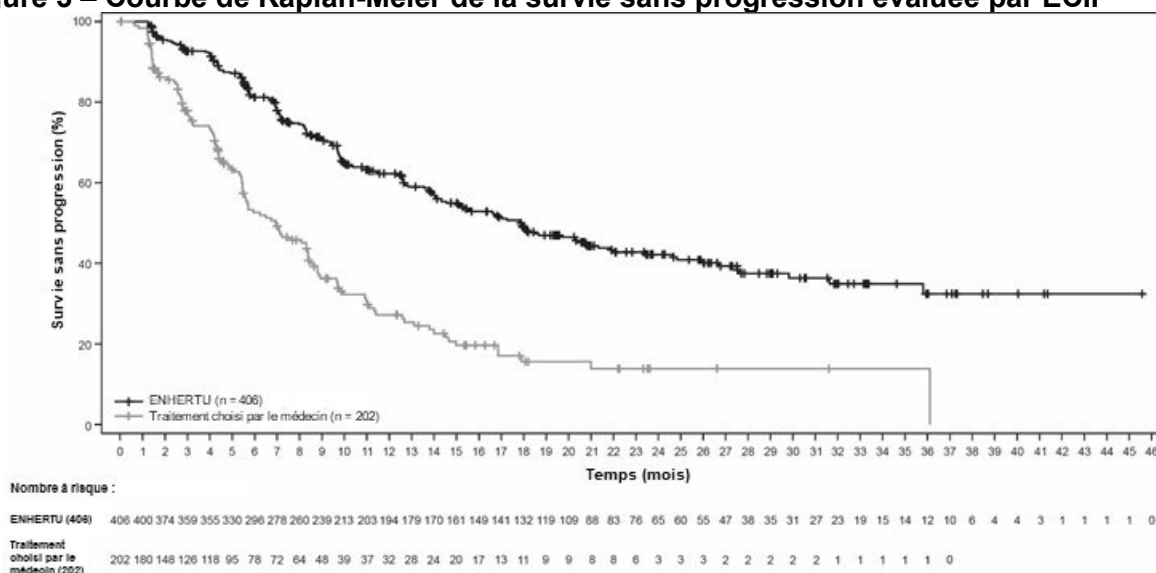
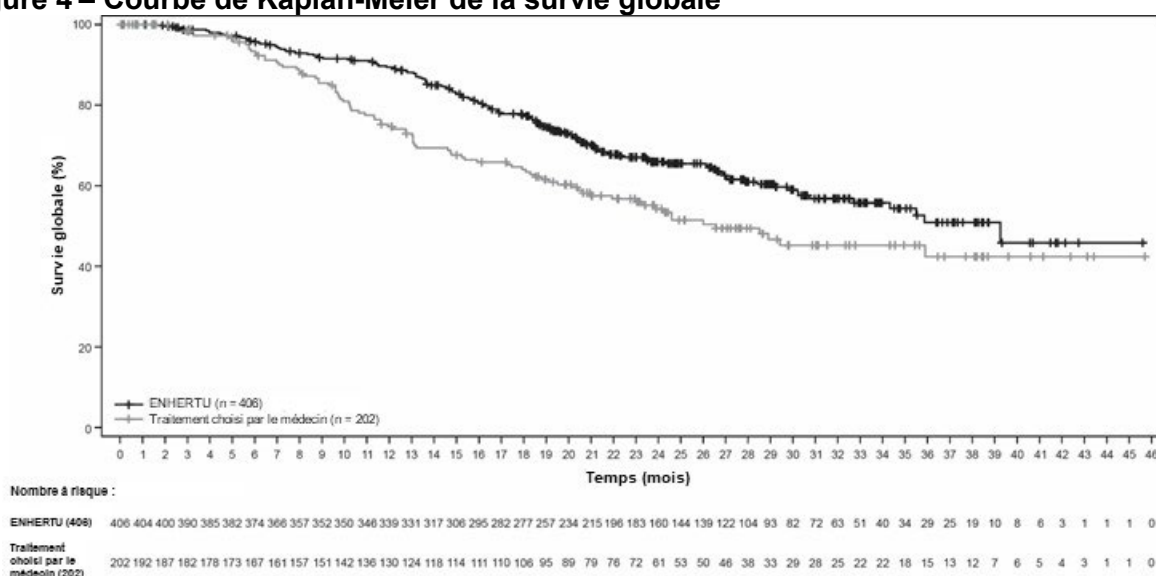


Figure 4 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



Des résultats similaires en ce qui concerne la SSP ont été observés dans les sous-groupes de patients selon les facteurs de stratification suivants : expression des récepteurs hormonaux (positive ou négative), traitement antérieur par le pertuzumab et antécédents de maladie viscérale.

Étude : DESTINY-Breast01

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

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

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

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

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

Résultat de l'étude (DESTINY-Breast01)

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

Les résultats sur l'efficacité sont résumés au tableau .

Tableau 24 – Résultats sur l'efficacité déterminés par un comité d'examen central indépendant des données de l'étude DESTINY-Breast01

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

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

IC = intervalle de confiance

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

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

† Selon les estimations de Kaplan-Meier

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

Cancer du sein à faible et à ultrafaible expression de HER2

Tableau 25 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant pris part à l'étude clinique sur le cancer du sein inopérable ou métastatique à faible et à ultrafaible expression de HER2

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DESTINY-Breast06	Étude multicentrique de phase III, en mode ouvert*	ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v. ou Chimiothérapie (capécitabine ¹ , nab-paclitaxel ² ou paclitaxel ³)	ENHERTU : 436 Chimiothérapie : 430 (capécitabine : 257; nab-paclitaxel : 105 ou paclitaxel : 68)	ENHERTU : 58,2 ans (28 à 87) Chimiothérapie : 58,2 ans (32 à 83)	ENHERTU : 100 % – Femmes Chimiothérapie : 99,8 % – Femmes
DESTINY-Breast04	Étude multicentrique de phase III, en mode ouvert**	ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v. ou Chimiothérapie (éribuline ⁴ , capécitabine ¹ , gemcitabine ⁵ , nab-paclitaxel ⁶ ou paclitaxel ⁷)	ENHERTU : 373 Chimiothérapie : 184 (éribuline ⁴ : 94; capécitabine ¹ : 37; gemcitabine ⁵ : 19; nab-paclitaxel ⁶ : 19; paclitaxel ⁷ : 15)	ENHERTU : 56,5 ans (46 à 67) Chimiothérapie : 56,5 ans (45 à 68)	ENHERTU : 99,5 % – Femmes Chimiothérapie : 100 % – Femmes

*L'étude comprenait des patientes atteintes d'un cancer du sein à faible ou à ultrafaible expression de HER2.

** L'étude comprenait des patientes atteintes d'un cancer du sein à faible expression de HER2.

1 Capécitabine : 1000 à 1250 mg/m² par voie orale deux fois par jour, du 1^{er} au 14^e jour de chaque cycle de 21 jours.

2 Nab-paclitaxel : 100 mg/m² par voie i.v. les jours 1, 8 et 15 (de chaque cycle de 28 jours).

3 Paclitaxel : 80 mg/m² par voie i.v. les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours.

4 Éribuline : 1,4 mg/m² par voie i.v. les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours.

- 5 Gemcitabine, option 1 : 800 à 1200 mg/m² par voie i.v. les jours 1 et 8 (de chaque cycle de 21 jours); option 2 : 800 à 1200 mg/m² par voie i.v. les jours 1, 8 et 15 (de chaque cycle de 28 jours).
- 6 Nab-paclitaxel, option 1 : 260 mg/m² par voie i.v. (tous les 21 jours); option 2 : 100 mg/m² ou 125 mg/m² par voie i.v. les jours 1, 8, et 15 (de chaque cycle de 28 jours).
- 7 Paclitaxel, option 1 : 175 mg/m² par voie i.v. (tous les 21 jours); option 2 : 80 mg/m² par voie i.v. (une fois par semaine)

Étude DESTINY-Breast06

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-Breast06)

L'efficacité d'ENHERTU ont été évaluées dans l'étude DESTINY-Breast06, une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire et menée en mode ouvert chez 866 patientes adultes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+ à faible expression de HER2 (1+ à l'IHC ou 2+ à l'IHC et ISH-) ou à ultrafaible expression de HER2 (score de 0 à l'IHC avec coloration de la membrane, correspondant à un score à l'IHC > 0 et < 1+ dans l'étude), selon l'évaluation réalisée au laboratoire central à l'aide de l'anticorps primaire monoclonal de lapin (4B5) de la trousse PATHWAY anti-HER2/neu de Ventana et une mesure de l'expression de HER2 par une méthode d'ISH validée. L'expression ultrafaible de HER2 est définie par une coloration faible et incomplète de la membrane dans > 0 % et ≤ 10 % des cellules tumorales. Les patientes étaient admissibles si leur maladie avait progressé (a) pendant au moins 2 endocrinothérapies pour une maladie métastatique ou (b) pendant une endocrinothérapie pour une maladie métastatique, si la progression était survenue dans les 24 mois suivant le début d'une endocrinothérapie adjuvante, ou dans les 6 mois suivant le début d'une endocrinothérapie de première intention en association avec un inhibiteur de CDK4/6 pour une maladie métastatique. Les patientes ayant déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante étaient admissibles à l'étude si l'intervalle sans maladie était supérieur à 12 mois. Étaient exclues de l'étude les patientes ayant déjà reçu une chimiothérapie pour une maladie avancée ou métastatique, les patientes ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ayant nécessité un traitement par des stéroïdes ou présentant une pneumopathie interstitielle/pneumonite au moment de la sélection, ainsi que les patientes présentant une maladie cardiovasculaire non maîtrisée ou grave, des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques ou un indice fonctionnel ECOG > 1.

Les patientes ont été réparties selon un rapport de 1:1 pour recevoir ENHERTU à 5,4 mg/kg (N = 436) par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines ou une monochimiothérapie choisie par le médecin (N = 430, capecitabine : 60 %, nab-paclitaxel : 24 % ou paclitaxel : 16 %). Après la répartition aléatoire, les patientes ont été stratifiées en fonction de l'utilisation antérieure d'un inhibiteur de CDK4/6 (oui ou non), de l'utilisation antérieure d'un taxane pour une maladie non métastatique (oui ou non) et de l'expression de HER2 dans les échantillons de tissu tumoral (score de 2+ à l'IHC et résultat négatif à l'ISH ou score de 1+ à l'IHC ou score > 0 et < 1+ à l'IHC). Le traitement par ENHERTU a été administré jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à faible expression de HER2, évaluée par un ECII selon les critères RECIST v1.1. Les critères d'évaluation secondaires clés de l'efficacité étaient la SSP évaluée par un ECII selon les critères RECIST v1.1 dans l'ensemble de la population à l'étude (HER2 à faible expression et HER2 à ultrafaible expression), la SG chez les patientes ayant HER2 à faible expression et la SG dans l'ensemble de la population à l'étude. Le TRO et la DDR figuraient parmi les autres critères d'évaluation secondaires.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la tumeur étaient similaires entre les groupes de traitement. Chez les 866 patientes réparties au hasard, l'âge médian était de 57 ans (plage de 28 à 87); 31 % étaient âgées de 65 ans ou plus; 99,9 % étaient des femmes; 53 % étaient de race blanche, 35 % étaient d'origine asiatique et 1 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine. Les patientes affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (59 %) ou 1 (39 %) au départ; 18 % avaient obtenu un score HER2 > 0 et < 1+ à l'IHC, 55 %, un score de 1+ à l'IHC, et 27 %, un score de 2+ à l'IHC et un résultat négatif à l'ISH; 67 % avaient des métastases hépatiques, 32 %, des métastases pulmonaires, 8 %, des métastases cérébrales et 3 %, uniquement des métastases osseuses. Les patientes avaient déjà reçu une médiane de 2 endocrinothérapies pour une maladie métastatique (plage de 1 à 5); 17 % en avaient reçu une et 68 % en avaient reçu deux. Quatre-vingt-neuf pour cent (89 %) des patientes avaient déjà reçu une endocrinothérapie en association avec un inhibiteur de CDK4/6 pour une maladie métastatique, et 41 % avaient déjà reçu un traitement par un taxane pour une maladie non métastatique.

Résultats de l'étude (DESTINY-Breast06)

La durée médiane du suivi chez les patientes a été de 18,6 mois dans le groupe sous ENHERTU et de 17,8 mois dans le groupe sous chimiothérapie. L'étude a révélé une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSP des patientes affectées aléatoirement à ENHERTU plutôt qu'à la chimiothérapie à la fois dans la cohorte à faible expression de HER2 et dans l'ensemble de la population de l'étude. Les données de survie globale (SG) n'étaient pas complètes au moment de l'analyse finale de la SSP. Les résultats sur l'efficacité sont résumés au tableau, à la figure 5 et à la figure 6.

Tableau 26 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast06

Paramètre d'efficacité	Faible expression de HER2		Ensemble de la population à l'étude (Faible expression de HER2 et ultrafaible expression de HER2)	
	ENHERTU (N = 359)	Chimiothérapie (N = 354)	ENHERTU (N = 436)	Chimiothérapie (N = 430)
Survie sans progression évaluée par ECII				
Nombre d'événements (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Médiane, mois (IC à 95 %)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,62 (0,52; 0,75) ^a		0,64 (0,54; 0,76) ^b	
Valeur p ^c	< 0,0001 ^d		< 0,0001 ^e	

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

^a Selon un modèle à risques proportionnels stratifié de Cox

^b Selon un modèle à risques proportionnels non stratifié de Cox

^c Présenté avec quatre décimales

^d Selon un test stratifié de Mantel-Haenszel; comparé à la valeur seuil de l'efficacité de 0,05.

^e Selon un test non stratifié de Mantel-Haenszel; comparé à la valeur seuil de l'efficacité de 0,015.

Dans la population à faible expression de HER2, le taux confirmé de réponse objective était de 56,5 % (IC à 95 % : 51,2; 61,7) et de 32,2 % (IC à 95 % : 27,4; 37,3) chez les patientes réparties aléatoirement pour recevoir ENHERTU et la chimiothérapie, respectivement. La durée médiane de la réponse a été de 14,1 mois (IC à 95 % : 11,8; 15,9) et de 8,6 mois (IC à 95 % : 6,7; 11,3) chez les patientes réparties aléatoirement pour recevoir ENHERTU et la chimiothérapie, respectivement. Dans la population à faible taux de HER2, 9 (2,5 %) patientes ont obtenu une réponse complète et 194 (54,0 %) patientes ont obtenu une réponse partielle dans le groupe ENHERTU, comparativement à aucune patiente ayant obtenu une réponse complète et à 114 (32,2 %) patientes ayant obtenu une réponse partielle et traitées par chimiothérapie.

Dans l'ensemble de la population, le TRO était de 57,3 % (IC à 95 % : 52,5; 62,0) et de 31,2 % (IC à 95 % : 26,8; 35,8) chez les patientes du groupe ENHERTU et du groupe chimiothérapie, respectivement. La DOR médiane était de 14,3 mois (IC à 95 % : 12,5; 15,9) et de 8,6 mois (IC à 95 % : 6,9; 11,5) chez les patientes réparties aléatoirement pour recevoir ENHERTU et la chimiothérapie, respectivement. Dans l'ensemble de la population, 13 (3,0 %) patientes ont obtenu une réponse complète et 237 (54,4 %) patientes ont obtenu une réponse partielle dans le groupe ENHERTU, comparativement à aucune patiente ayant obtenu une réponse complète et à 134 (31,2 %) patientes ayant obtenu une réponse partielle parmi les patientes traitées par chimiothérapie.

Figure 5 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population à faible expression de HER2)

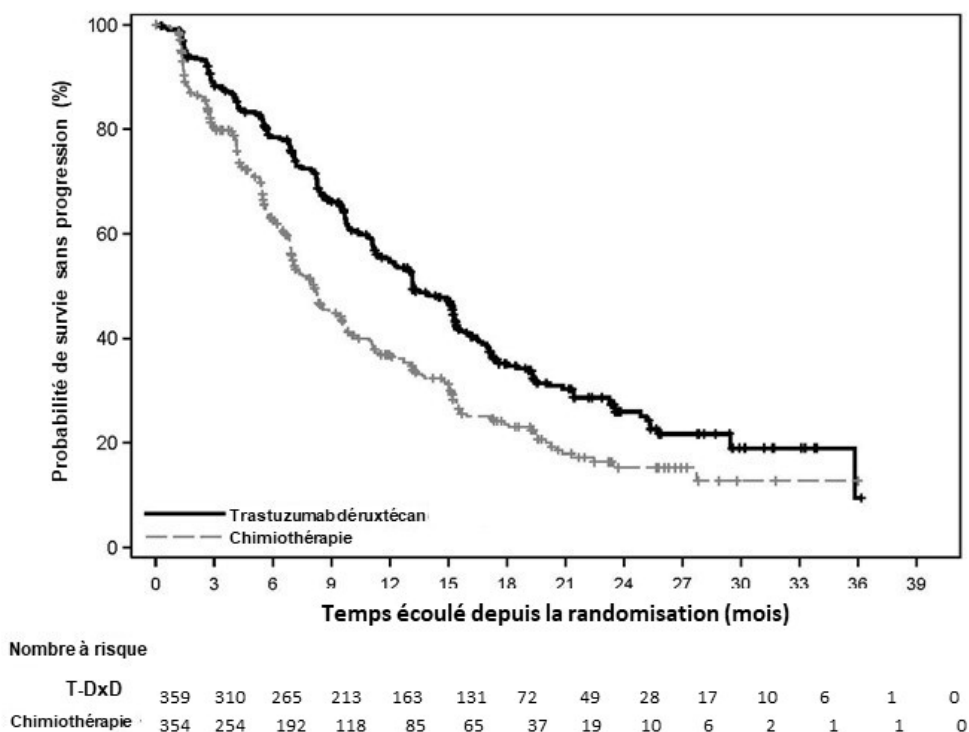
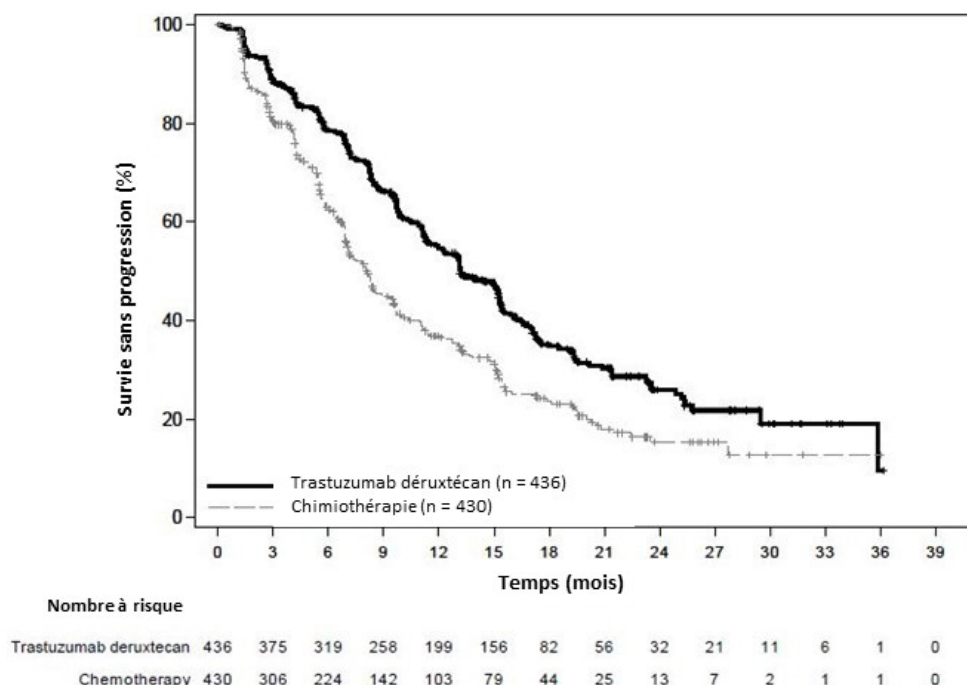


Figure 6 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (ensemble de la population à l'étude)



Dans le sous-groupe à ultrafaible expression de HER2, la SSP médiane a été de 13,2 mois (IC à 95 % : 9,8; 17,3) chez les patientes affectées aléatoirement à ENHERTU et de 8,3 mois (IC à 95 % : 5,8; 15,2) chez les patientes affectées aléatoirement à la chimiothérapie. La SSP a été plus longue dans le groupe traité par ENHERTU (rapport des risques instantanés de 0,78 [IC à 95 % : 0,50; 1,21]). Le taux de réponse objective confirmé a atteint 61,8 % (IC à 95 % : 50,0; 72,8) et 26,3 % (IC à 95 % : 16,9 à 37,7) chez les patientes affectées aléatoirement à ENHERTU et à la chimiothérapie, respectivement. La durée médiane de la réponse a été de 14,3 mois (IC à 95 % : 9,2; 20,7) et de 14,1 mois (IC à 95 % : 5,9; non estimable) chez les patientes réparties aléatoirement dans le groupe sous ENHERTU et dans le groupe sous chimiothérapie, respectivement.

Étude DESTINY-Breast04

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

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

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

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

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

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la tumeur étaient généralement similaires entre les groupes de traitement. Chez les 557 patients répartis au hasard, l'âge médian était de 56,5 ans (plage de 28,4 à 80,5); 23,5 % étaient âgés de 65 ans ou plus, 99,6 % étaient des femmes et 0,4 % étaient des hommes; 47,9 % étaient de race blanche, 40,0 % étaient d'origine asiatique et 1,8 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine. Les patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (54,8 %) ou de 1 (45,2 %) au départ; 57,6 % avaient obtenu un score de 1+ à l'IHC et 42,4 % avaient obtenu un score de 2+ à l'IHC et un résultat négatif à l'ISH; 69,8 % avaient des métastases hépatiques; 32,9 %, des métastases pulmonaires et 5,7 %, des métastases cérébrales stables; 51,9 %, 34,5 % et 11,5 % des patients présentaient une fonction rénale normale, une atteinte rénale légère et une atteinte rénale modérée, respectivement. Les patients atteints d'une maladie métastatique avaient déjà reçu un nombre médian de 3 (plage de 1 à 9) traitements à action générale,

57,6 % et 40,9 % d'entre eux ayant respectivement reçu 1 et 2 chimiothérapies, et un nombre médian de 2 endocrinothérapies (plage de 0 à 7), 28,5 % et 30,3 % d'entre eux ayant respectivement reçu 1 et 2 endocrinothérapies; 3,9 % étaient des cas de progression précoce (définis comme ayant présenté une récurrence de la maladie pendant une chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement). Dans le cadre du traitement néoadjuvant/adjuvant, 46,3 % des patients avaient reçu des anthracyclines. Les patients atteints d'une maladie métastatique avaient reçu les agents cytotoxiques suivants : taxane (55,1 %), capécitabine (49,4 %), anthracyclines (19,4 %) et éribuline (9,2 %). Les patients RH+ avaient déjà reçu un nombre médian de 2 endocrinothérapies (plage de 0 à 9), et 70,4 % avaient déjà reçu un inhibiteur de CDK4/6.

Résultats de l'étude (DESTINY-Breast04)

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

Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le tableau, la figure 7 et la figure 8.

Tableau 27 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude DESTINY-Breast04

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

Paramètre d'efficacité	Cohorte RH+		Ensemble de la population à l'étude (cohortes RH+ et RH-)	
	ENHERTU (N = 331)	Chimiothérapie (N = 163)	ENHERTU (N = 373)	Chimiothérapie (N = 184)
Médiane, mois (IC à 95 %)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Rapport des risques instantanés [†] (IC à 95 %)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
Valeur p*	0,0028		0,0010	

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

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

[†] Fondé sur un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié

[‡] Fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié; comparée au seuil d'efficacité de 0,05

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

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

Figure 7 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par ECII (ensemble de la population à l'étude)

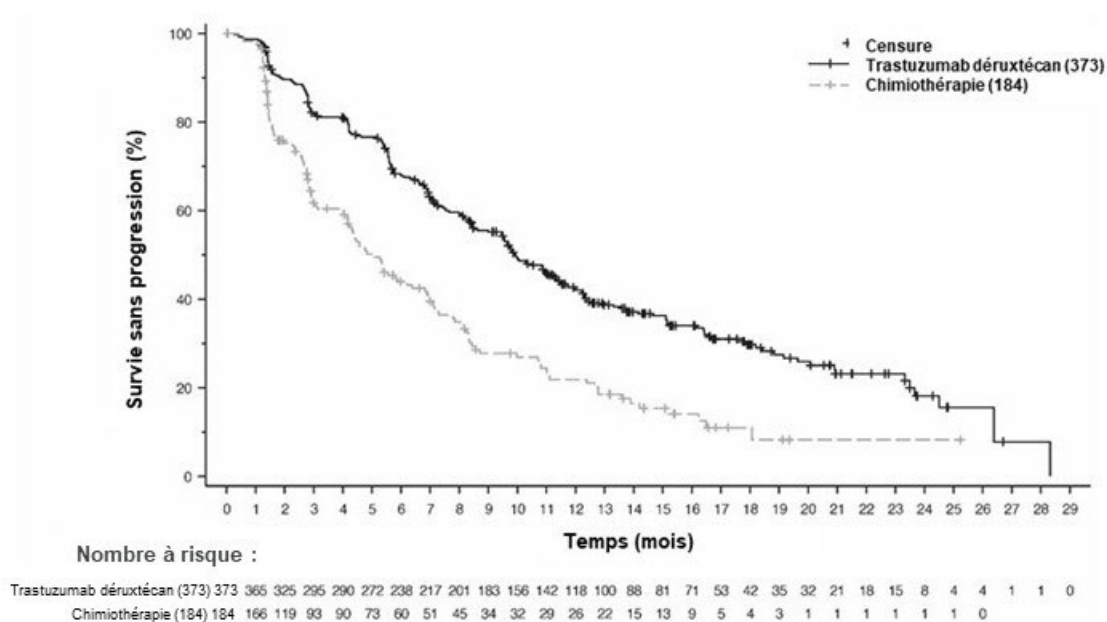
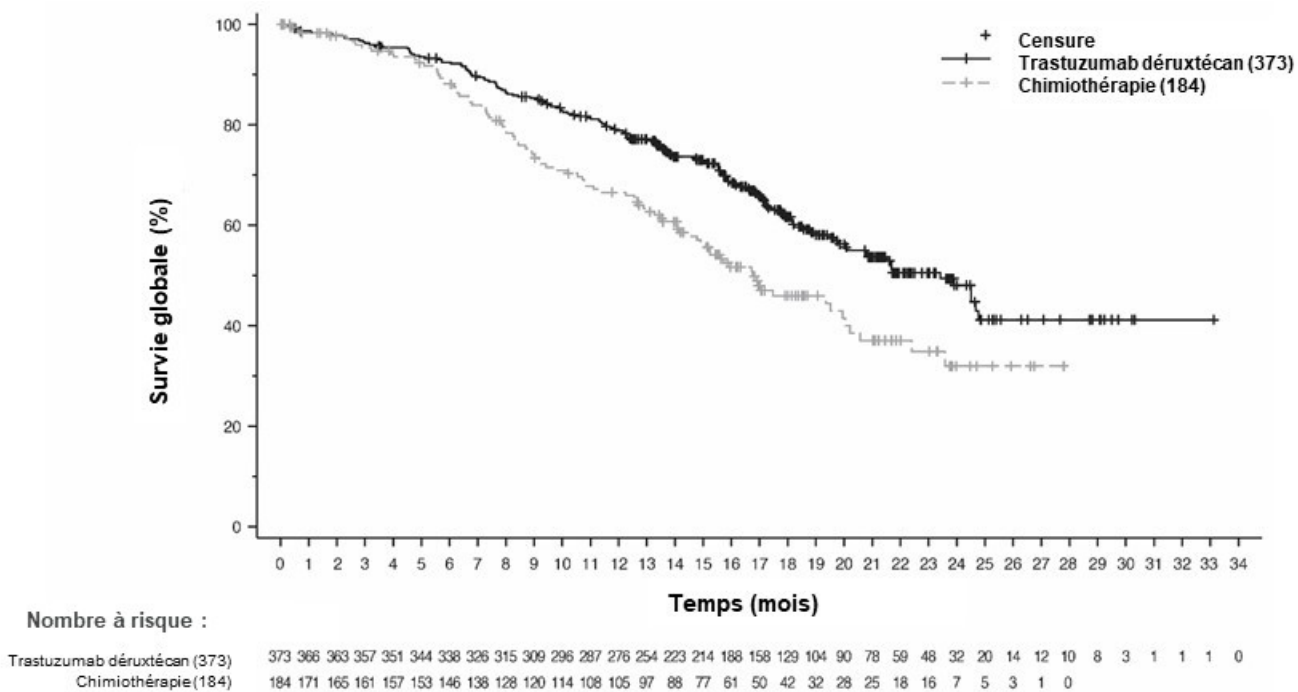


Figure 8 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (ensemble de la population à l'étude)



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

Cancer gastrique ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne inopérable localement avancé ou métastatique

Tableau 28 – Résumé des données démographiques des patients ayant pris part à l'étude clinique sur le cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DESTINY-Gastric01	Étude multicentrique de phase II à répartition aléatoire menée en mode ouvert	ENHERTU à 6,4 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines ou chimiothérapie (irinotécan ¹ ; paclitaxel ²)	ENHERTU : 126 Chimiothérapie : 62 (irinotécan : 55; paclitaxel : 7)	ENHERTU : 64 ans (34 à 82) Chimiothérapie : 65 ans (28 à 82)	ENHERTU : 76 % d'hommes Chimiothérapie : 76 % d'hommes

¹ L'irinotécan en monothérapie a été administré par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines à la dose de 150 mg/m².

² Le paclitaxel en monothérapie a été administré par perfusion intraveineuse une fois par semaine à la dose de 80 mg/m².

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-Gastric01)

L'efficacité et l'innocuité d'ENHERTU ont été démontrées au cours de l'étude DESTINY-Gastric01, une étude multicentrique de phase II à répartition aléatoire et menée en mode ouvert dans des centres situés au Japon et en Corée du Sud. L'étude a réuni des patients adultes qui présentaient un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant l'administration d'au moins deux schémas thérapeutiques antérieurs, y compris ceux à base de trastuzumab, de fluoropyrimidine et de sels de platine. Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1 pour recevoir ENHERTU (N = 126) ou la chimiothérapie choisie par le médecin : l'irinotécan (N = 55) ou le paclitaxel (N = 7). La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'expression de HER2 (score de 3+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC jumelé à un résultat positif à l'ISH), l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1) et la région (Japon ou Corée du Sud). La surexpression de HER2 dans les échantillons de tissus tumoraux, définie par un score de 3+ à l'IHC ou un score de 2+ à l'IHC jumelé à un résultat positif à l'ISH, devait être confirmée par le laboratoire central conformément aux lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology et du College of American Pathologists (ASCO-CAP) pour la détermination de l'expression de HER2. Étaient exclus de l'étude les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite traitée ou actuelle, les patients ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement importante et les patients présentant des métastases cérébrales actives ou un indice fonctionnel ECOG > 1. Le traitement a été administré jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La principale mesure de l'efficacité était le TRO non

confirmé évalué par un examen central indépendant (ECI) selon la version 1.1 des critères RECIST. La SG était un critère d'évaluation secondaire clé. La SSP, la DDR et le TRO confirmé constituaient d'autres critères d'évaluation secondaires.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient similaires entre les groupes de traitement. Sur les 188 patients de l'étude, l'âge médian était de 66 ans (plage de 28 à 82); 76 % étaient des hommes; 100 % étaient d'origine asiatique. Les patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (49 %) ou de 1 (51 %); 87 % présentaient un adénocarcinome gastrique et 13 %, un adénocarcinome de la JGO; 76 % portaient une tumeur HER2 positive définie par un score de 3+ à l'IHC, tandis que 23 % portaient une tumeur HER2 positive définie par un score de 2+ à l'IHC et un résultat positif à l'ISH; 65 % avaient un cancer de stade avancé inopérable; 35 % présentaient une récurrence de leur cancer survenue après un traitement chirurgical; 54 % avaient des métastases hépatiques et 29 % avaient des métastases pulmonaires; la somme des diamètres des lésions cibles était < 5 cm chez 47 % des patients, ≥ 5 cm et < 10 cm chez 30 % des patients et ≥ 10 cm chez 17 % des patients; 55 % avaient reçu 2 schémas thérapeutiques antérieurs pour une maladie inopérable localement avancée ou métastatique, tandis que 45 % en avaient reçu 3 ou plus.

Résultats de l'étude (DESTINY-Gastric01)

L'analyse principale a révélé une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante du TRO et de la SG dans le groupe traité par ENHERTU comparativement au groupe traité par chimiothérapie. Les résultats de l'analyse principale relatifs à l'efficacité sont résumés au tableau 29, et la courbe de Kaplan-Meier de la SG est présentée à la figure 9. Au moment de l'analyse principale (8 novembre 2019), la durée médiane du suivi était de 8,1 mois (plage de 1,0 à 23,1) dans le groupe sous ENHERTU et de 7,0 mois (plage de 0,3 à 20,3) dans le groupe sous chimiothérapie.

Tableau 29 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude DESTINY-Gastric01 (ensemble d'analyse selon l'intention de traiter)

(l'ensemble d'analyse selon l'intention de traiter.)

Paramètre d'efficacité	Analyse principale (8 novembre 2019)	
	ENHERTU N = 126	Chimiothérapie choisie par le médecin (irinotécan ou paclitaxel) N = 62
Survie globale (SG)*		
Médiane, mois (IC à 95 %) [†]	12,5 (9,6; 14,3)	8,4 (6,9; 10,7)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) [‡]	0,59 (0,39; 0,88)	
Valeur p (test de Mantel-Haenszel stratifié) [‡]	p = 0,0097	
Taux de réponse objective (TRO) [§]		
n (%)	61 (48,4)	8 (12,9)
IC à 95 % [¶]	(39,4; 57,5)	(5,7; 23,9)

Paramètre d'efficacité	Analyse principale (8 novembre 2019)	
	ENHERTU N = 126	Chimiothérapie choisie par le médecin (irinotécan ou paclitaxel) N = 62
Valeur p ^{‡,§}	p < 0,0001	
Réponse complète, n (%)	11 (8,7)	0 (0,0)
Réponse partielle, n (%)	50 (39,7)	8 (12,9)
Taux de réponse objective (TRO) confirmé[§]		
n (%)	51 (40,5)	7 (11,3)
IC à 95 % [¶]	(31,8; 49,6)	(4,7; 21,9)
Valeur p ^{‡,§}	p < 0,0001	
Réponse complète, n (%)	10 (7,9)	0 (0,0)
Réponse partielle, n (%)	41 (32,5)	7 (11,3)

IC = intervalle de confiance

* La SG a été évaluée après l'obtention d'un TRO statistiquement significatif.

† La médiane est fondée sur l'estimation de Kaplan-Meier; l'IC à 95 % pour la médiane a été calculé à l'aide de la méthode Brookmeyer-Crowley.

‡ Stratifiée par région

§ Évalués par un comité central indépendant

¶ Intervalle de confiance binomial exact à 95 %

Fondée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel.

Au moment de l'analyse principale, la survie sans progression était de 5,6 mois (IC à 95 % : 4,3 à 6,9) dans le groupe sous ENHERTU et de 3,5 mois (IC à 95 % : 2,0 à 4,3) dans le groupe témoin.

La durée médiane de la réponse confirmée, selon l'évaluation d'un comité d'examen central indépendant, a été de 11,3 mois (IC à 95 % : 5,6 à NE) chez les patients ayant répondu au traitement (N = 51) dans le groupe sous ENHERTU et de 3,9 mois (IC à 95 % : 3,0 à 4,9) chez les patients ayant répondu au traitement (N = 7) dans le groupe témoin.

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité obtenus lors de l'analyse actualisée (3 juin 2020) concordaient avec ceux de l'analyse principale (8 novembre 2019).

Figure 9 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (ensemble d'analyse selon l'intention de traiter)

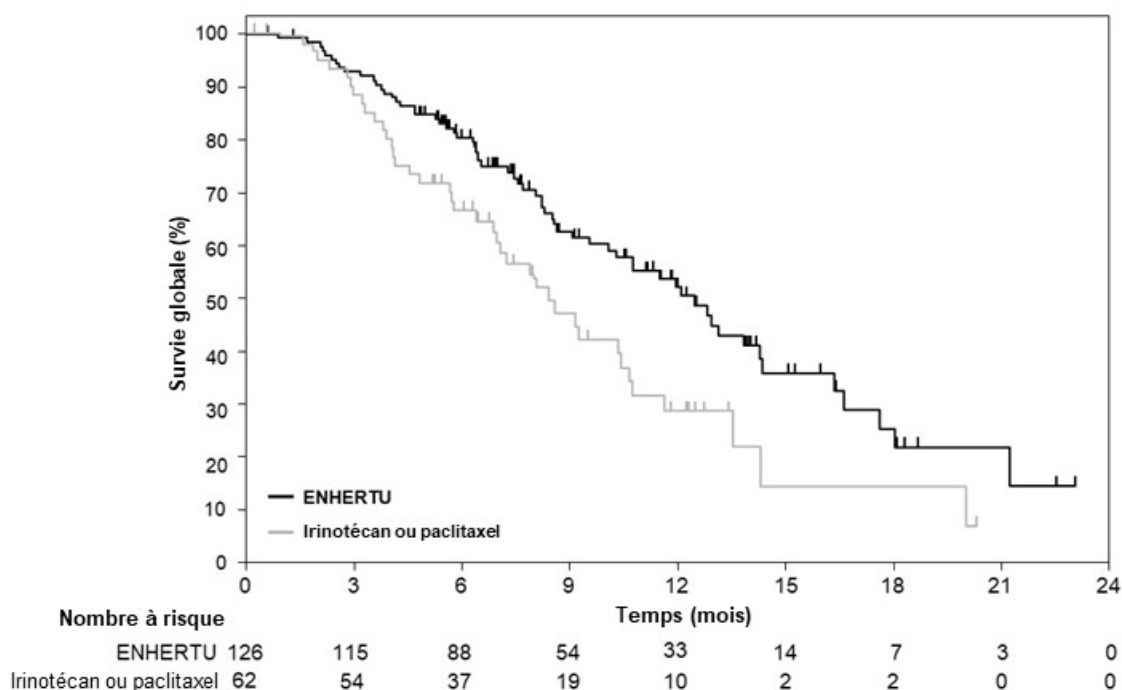


Tableau 30 – Résumé des données démographiques des patients ayant pris part à l'étude clinique sur le cancer gastrique ou le cancer de la jonction gastro-œsophagienne HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DESTINY-Gastric02	Étude multicentrique de phase II à un seul groupe menée en mode ouvert	ENHERTU à 6,4 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines	79	59 ans (20 à 78)	72 % d'hommes

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-Gastric02)

L'efficacité et l'innocuité d'ENHERTU ont été démontrées au cours de l'étude DESTINY-Gastric02, une étude multicentrique de phase II à un seul groupe menée en mode ouvert dans des centres situés en Europe et aux États-Unis. Les patients admis à l'étude présentaient un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif inopérable localement avancé ou métastatique ayant progressé lors d'un traitement antérieur à base de trastuzumab. La surexpression de HER2, définie par un score de 3+ à l'IHC ou un score de 2+ à l'IHC jumelé à un résultat positif à l'ISH, devait être confirmée par le laboratoire central conformément aux lignes directrices de l'ASCO et du CAP pour la détermination de l'expression de HER2. Étaient

exclus de l'étude les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite traitée ou actuelle, les patients ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement importante et les patients présentant des métastases cérébrales actives ou un indice fonctionnel ECOG > 1. ENHERTU a été administré par perfusion intraveineuse à la dose de 6,4 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La principale mesure de l'efficacité était le TRO confirmé évalué par un ECI selon la version 1.1 des critères RECIST.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie des 79 patients inscrits à l'étude DESTINY-Gastric02 étaient les suivantes : âge médian de 61 ans (plage de 20 à 78); 72 % étaient des hommes; 87 % étaient de race blanche, 5,0 %, d'origine asiatique et 1,0 %, de race noire ou afro-américaine. Les patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (37 %) ou de 1 (63 %); 34 % présentaient un adénocarcinome gastrique et 66 % un adénocarcinome de la JGO; 86 % portaient une tumeur HER2 positive définie par un score de 3+ à l'IHC et 13 %, une tumeur HER2 positive définie par un score de 2+ à l'IHC jumelé à un résultat positif à l'ISH, et 63 % avaient des métastases hépatiques. Le nombre médian de schémas thérapeutiques antérieurs reçus pour le traitement d'une maladie inopérable localement avancée ou métastatique était de 1.

Résultats de l'étude (DESTINY-Gastric02)

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont résumés au tableau 31.

Tableau 31 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité de l'étude DESTINY-Gastric02 (ensemble d'analyse intégral*)[#]

Paramètre d'efficacité	Étude DESTINY-Gastric02 N = 79
Taux de réponse objective (TRO) confirmé[†] % (IC à 95 %) [‡]	38,0 (27,3; 49,6)
Réponse complète, n (%)	3 (3,8)
Réponse partielle, n (%)	27 (34,2)

* Comprend tous les patients qui avaient reçu au moins une dose d'ENHERTU au cours d'une période médiane de suivi de 5,9 mois au moment de l'analyse principale.

[#] Date limite de collecte des données : 9 avril 2021

[†] Évalué par un examen central indépendant

[‡] Calculé au moyen de la méthode de Clopper-Pearson

[§] Selon les estimations de Kaplan-Meier

[¶] Calculé au moyen de la méthode de Brookmeyer et Crowley

Au moment de l'analyse principale, la durée médiane de la réponse était de 8,1 mois (IC à 95 % : 4,1 à NE) chez les 30 patients ayant répondu au traitement.

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité obtenus lors de l'analyse actualisée (8 novembre 2021) concordaient avec ceux de l'analyse principale (9 avril 2021).

Tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC)

Tableau 32 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux études cliniques DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01 et DESTINY-CRC02

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
DESTINY-PanTumor02	Étude multicentrique de phase II, en mode ouvert	ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines	267	62 ans (23 à 85)	33,3 % d'hommes
DESTINY-Lung01	Étude multicentrique de phase II, en mode ouvert	Cohorte 1a : ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines	Cohorte 1a : 41	Cohorte 1a : 62 ans (31 à 76)	Cohorte 1a : 53,7 % d'hommes
DESTINY-CRC02	Étude multicentrique de phase II à répartition aléatoire, à 2 volets, en mode ouvert	Groupe 1 de stade 1 : ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines Stade 2 : ENHERTU à 5,4 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines	Groupe 1 de stade 1 : 40 Stade 2 : 42	Groupe 1 de stade 1 : 58 ans (26 à 78) Stade 2 : 59 ans (26 à 84)	Groupe 1 de stade 1 : 52,5 % d'hommes Stade 2 : 57,1 % d'hommes

Les cohortes d'étude indiquées ci-dessus sont représentatives de l'indication pour d'autres tumeurs solides HER2 positives. La cohorte 1 et la cohorte 2 de l'étude DESTINY-Lung01 et le groupe 2 de stade 1 de l'étude DESTINY-CRC02 ne sont pas présentés en raison d'une différence quant à la population de patients et au schéma posologique.

L'efficacité et l'innocuité d'ENHERTU ont été évaluées chez 156 patients adultes atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC confirmé par un laboratoire central) inopérables ou métastatiques déjà traitées qui étaient inscrits à l'une de ces 3 études multicentriques de phase II menées en mode ouvert : DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01 et DESTINY-CRC02.

Étude DESTINY-PanTumor02

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-PanTumor02)

DESTINY-PanTumor02 était une étude multicentrique ouverte de phase II menée chez 267 patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant HER2 (score de 3+ à l'IHC, score de 2+ à l'IHC) localement avancées, inopérables ou métastatiques qui avaient connu une progression après au moins un traitement à action générale antérieur ou qui n'avaient aucune autre option thérapeutique satisfaisante. Les patients ont reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. Le traitement a été administré jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Étaient exclus de l'étude les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ayant nécessité un traitement par des stéroïdes ou présentant une pneumopathie interstitielle/pneumonite au moment de la sélection et de cardiopathie cliniquement importante. Les patients ayant des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques ou un indice fonctionnel ECOG > 1 étaient aussi exclus de l'étude.

L'efficacité a été évaluée dans le sous-groupe de patients (N = 75) atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) confirmées par un laboratoire central. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmé, les critères d'évaluation secondaires étant la durée de la réponse (DDR), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Toutes les mesures de l'efficacité ont fait l'objet d'un examen central indépendant selon les critères RECIST, version 1.1.

Dans le sous-groupe de 75 patients présentant une tumeur solide HER2 positive (score de 3+ à l'IHC), les données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie étaient les suivantes : l'âge médian était de 64 ans (plage de 31 à 85), 37,3 % des patients étaient de sexe masculin, 58,7 % étaient de race blanche, 32,0 % étaient d'origine asiatique et 4,0 % étaient de race noire ou afro-américaine. Au début de l'étude, les patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (56 %) ou de 1 (44 %). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2.

Résultats de l'étude (DESTINY-PanTumor02)

La durée médiane du suivi chez les patients a été de 12,8 mois (plage de 0,4 à 31,6). Le TRO confirmé a été de 61,3 % (IC à 95 % : 49,4 à 72,4) et la DDR médiane avec réponse confirmée a été de 20,1 mois (IC à 95 % : 9,9 à NE).

Les résultats sur l'efficacité sont résumés au tableau 33 et au tableau 34.

Étude DESTINY-Lung01

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-Lung01)

DESTINY-Lung01 était une étude multicentrique ouverte de phase II, à 2 cohortes, menée chez 181 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant HER2 (score de 3+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC) ou à HER2 muté, inopérable ou métastatique et déjà traité. Les patients ont reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg ou à 6,4 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. Le traitement a été administré jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Étaient exclus de l'étude les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ayant nécessité un traitement par des stéroïdes ou présentant une pneumopathie interstitielle/pneumonite au moment de la sélection et de cardiopathie cliniquement importante. Les patients ayant des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques ou un indice fonctionnel ECOG > 1 étaient aussi exclus de l'étude.

L'efficacité a été évaluée dans le sous-groupe de patients (N = 17) atteints d'un CPNPC HER2 positif (score de 3+ à l'IHC; confirmé par un laboratoire central) ayant reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le TRO confirmé, les critères d'évaluation secondaires étant la DDR, la SSP et la SG. Toutes les mesures de l'efficacité ont fait l'objet d'un examen central indépendant selon les critères RECIST, version 1.1.

Dans le sous-groupe de 17 patients atteints d'un CPNPC HER2 positif (score de 3+ à l'IHC), les données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie étaient les suivantes : l'âge médian était de 59 ans (plage de 31 à 74), 58,8 % des patients étaient de sexe masculin, 64,7 % étaient de race blanche, 17,6 % étaient d'origine asiatique et 11,8 % étaient de race noire ou afro-américaine. Au début de l'étude, les patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (11,8 %) ou de 1 (88,2 %). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3.

Résultats de l'étude (DESTINY-Lung01)

La durée médiane du suivi chez les patients a été de 11,2 mois (plage de 1,9 à 16,0). Le TRO confirmé a été de 52,9 % (IC à 95 % : 27,8 à 77,0) et la DDR médiane avec réponse confirmée a été de 6,9 mois (IC à 95 % : 4,0 à 9,8).

Les résultats sur l'efficacité sont résumés au tableau 33 et au tableau 34.

Étude DESTINY-CRC02

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (DESTINY-CRC02)

DESTINY-CRC02 était une étude multicentrique de phase II à répartition aléatoire, à deux groupes, menée chez 122 patients atteints d'un cancer colorectal exprimant HER2 (score de 3+ à l'IHC ou score de 2+ à l'IHC/résultat positif à l'ISH) inopérable ou métastatique et déjà traité. Les patients ont reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg ou à 6,4 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. Le traitement a été administré jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Étaient exclus de l'étude les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ayant nécessité un traitement par des stéroïdes ou présentant une pneumopathie interstitielle/pneumonite au moment de la sélection et de cardiopathie cliniquement importante. Les patients ayant des métastases cérébrales non traitées et symptomatiques ou un indice fonctionnel ECOG > 1 étaient aussi exclus de l'étude.

L'efficacité a été évaluée dans le sous-groupe de patients (N = 64) atteints d'un cancer colorectal HER2 positif (score de 3+ à l'IHC; confirmé par un laboratoire central) ayant reçu ENHERTU à 5,4 mg/kg. Le critère d'évaluation principal était le TRO confirmé, les critères d'évaluation secondaires étant la DDR, la SSP et la SG. Toutes les mesures de l'efficacité ont fait l'objet d'un examen central indépendant selon les critères RECIST, version 1.1.

Dans le sous-groupe de 64 patients atteints d'un cancer colorectal HER2 positif (score de 3+ à l'IHC), les données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie étaient les suivantes : l'âge médian était de 58 ans (plage de 25 à 78), 53,1 % des patients étaient de sexe masculin, 54,7 % étaient d'origine asiatique et 40,6 % étaient de race blanche. Au début de l'étude, les patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (57,8 %) ou de 1 (42,2 %). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 4.

Résultats de l'étude (DESTINY-CRC02)

La durée médiane du suivi chez les patients a été de 9,3 mois (plage de 0,5 à 17,1). Le TRO confirmé a été de 46,9 % (IC à 95 % : 34,3 à 59,8) et la DDR médiane avec réponse confirmée a été de 5,5 mois (IC à 95 % : 4,2 à 8,1).

Les résultats sur l'efficacité sont résumés au tableau 33 et au tableau 34.

Tableau 33 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides HER2 positives (score de 3+ à l'IHC) inscrits aux études DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01 et DESTINY-CRC02

Paramètres d'efficacité	Étude DESTINY-PanTumor02 N = 75	Étude DESTINY-Lung01 N = 17	Étude DESTINY-CRC02 N = 64
Taux de réponse objective confirmé[†]			
n (%)	46 (61,3)	9 (52,9)	30 (46,9)
IC à 95 % [‡]	(49,4; 72,4)	(27,8; 77,0)	(34,3; 59,8)
Réponse complète, n (%)	2 (2,7)	1 (5,9)	0 (0)
Réponse partielle, n (%)	44 (58,7)	8 (47,1)	30 (46,9)
Durée de la réponse			
Médiane [§] , mois (IC à 95 %)	20,1 (9,9; NE)	6,9 (4,0; 9,8)	5,5 (4,2; 8,1)

IC = intervalle de confiance; NE = non évaluable.

[†] Évalué par un examen central indépendant

[‡] IC obtenu à partir d'un calcul basé sur la méthode de Clopper-Pearson

[§] Calcul selon la méthode de Kaplan-Meier

Tableau 34 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité, par type de cancer, chez les patients atteints de cancers solides HER2 positifs (score de 3+ à l'IHC) inscrits aux études DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, and DESTINY-CRC02

Type de tumeur	Patients N	TRO confirmé [†] % (IC à 95 %) [‡]	DDR médiane [§] mois (IC à 95 %) [‡]
Cancer colorectal	64	46,9 (34,3; 59,8)	5,5 (4,2; 8,1)
CPNPC	17	52,9 (27,8; 77,0)	6,9 (4,0; 9,8)
Cancer des voies biliaires	16	56,3 (29,9; 80,2)	10,9 (2,1; NE)
Cancer de la vessie	16	50,0 (24,7; 75,3)	9,4 (4,4; NE)
Cancer de l'endomètre	13	76,9 (46,2; 95,0)	NA (5,8; NE)
Cancer de l'ovaire	11	72,7 (39,0; 94,0)	NA (4,2; NE)
Cancer du col de l'utérus	8	62,5 (24,5; 91,5)	NA (9,3; NE)
Cancer des glandes salivaires	6	50,0 (11,8; 88,2)	20,1 (NE; NE)
Cancer du pancréas	2	0 (0; 84,2)	S.O.
Adénocarcinome de l'intestin	1	100 (2,5; 100)	5,6 (NE; NE)
Cancer de la vulve	1	100 (2,5; 100)	2,6 (NE; NE)
Néoplasme oropharyngé	1	100 (2,5; 100)	NA

DDR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; NA = non atteinte; NE = non évaluable;

S.O. = sans objet; TRO = taux de réponse objective.

[†] Évalué par un examen central indépendant

[‡] IC obtenu à partir d'un calcul basé sur la méthode de Clopper-Pearson

[§] Calcul selon la méthode de Kaplan-Meier

Aucun des 2 patients atteints d'un cancer du pancréas HER2 positif (score de 3+ à l'IHC) n'a répondu au traitement selon les critères RECIST, version 1.1. Toutefois, les résultats relatifs à l'efficacité doivent être interprétés avec prudence compte tenu du nombre limité de patients étudiés pour certains types de cancers. De plus, ENHERTU n'a pas été étudié chez les patients atteints de tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) ou de sarcomes.

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Rats

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

Macaques de Buffon

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

Cancérogénicité

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Altération de la fertilité

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

Toxicité développementale

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

Toxicité chez les jeunes animaux

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

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **ENHERTU**®

trastuzumab déruxtécan pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui recevra **ENHERTU**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**ENHERTU**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

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

À quoi sert ENHERTU :

Cancer du sein

ENHERTU est utilisé pour traiter les adultes :

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

ENHERTU est utilisé pour traiter les adultes :

- atteints d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, à faible expression de HER2 ou à ultrafaible expression de HER2 qu'on ne peut pas enlever par chirurgie ou qu'il s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) et qui ont reçu au moins un traitement endocrinien pour un cancer métastatique et à qui il est considéré qu'un traitement endocrinien peut convenir comme ligne suivante de traitement. Un test sera réalisé pour s'assurer qu'ENHERTU est le traitement qui leur convient;
- atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 qu'on ne peut pas enlever par chirurgie ou qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) **et** ayant déjà reçu une chimiothérapie pour traiter leur cancer métastatique, **ou** dans les cas où le cancer a récidivé pendant le traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement (après la chirurgie). Si le cancer du sein affiche également une surexpression des récepteurs hormonaux (RH+), les patients doivent aussi recevoir une hormonothérapie. Un test sera réalisé pour s'assurer qu'ENHERTU est le traitement qui leur convient.

Cancer de l'estomac (gastrique)

ENHERTU est utilisé pour traiter les adultes :

- atteints d'un cancer de l'estomac HER2 positif appelé adénocarcinome gastrique ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) qui s'est propagé à proximité de l'estomac (inopérable localement avancé) ou à d'autres parties de l'organisme (métastatique) **et**
- qui ont également reçu un traitement antérieur à base de trastuzumab.

Tumeurs solides inopérables ou métastatiques

ENHERTU est utilisé pour traiter les adultes :

- atteints d'un cancer solide HER2 positif (score de 3+ à l'immunohistochimie) qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou qu'on ne peut pas enlever par chirurgie (inopérable) **et**
- qui ont reçu un traitement antérieur à action générale et n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Un test sera réalisé pour s'assurer qu'ENHERTU est le traitement qui leur convient.

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

- ENHERTU (trastuzumab déruxécán) est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer de l'estomac HER2 positif appelé adénocarcinome gastrique ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) qui s'est propagé à

proximité de l'estomac (inopérable et localement avancé) ou à d'autres parties de l'organisme (métastatique), et qui ont reçu un traitement antérieur à base de trastuzumab.

- ENHERTU est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer solide HER2 positif qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou qu'on ne peut pas enlever par chirurgie (inopérable), et qui ont reçu un traitement antérieur à action générale et n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes.

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

- ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou qu'on ne peut pas enlever par chirurgie, et ayant aussi déjà reçu un traitement qui a ciblé le cancer du sein HER2 positif.
- ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou qu'on ne peut pas enlever par chirurgie, et ayant aussi déjà reçu du trastuzumab emtansine (T-DM1).
- ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sein à faible et à ultrafaible expression de HER2 qu'on ne peut pas enlever par chirurgie ou qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme (métastatique) et ayant déjà reçu un traitement antérieur. Un test sera réalisé pour s'assurer qu'ENHERTU est le traitement qui leur convient.

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

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

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ce produit doit être prometteur sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûr. De même, il doit répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûr que les traitements existants.

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

Comment fonctionne ENHERTU :

ENHERTU contient la substance active appelée trastuzumab déruxtécán; cette substance se compose d'un anticorps monoclonal relié à un médicament qui tue les cellules cancéreuses (anticancéreux). L'anticorps monoclonal permet au médicament anticancéreux d'atteindre les cellules cancéreuses qui surexpriment la protéine du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Dès qu'ENHERTU pénètre dans la cellule, le médicament anticancéreux devient actif et détruit les cellules cancéreuses.

Les ingrédients d'ENHERTU sont :

Ingrédient médicamenteux : trastuzumab déruxatécan

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

ENHERTU se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Fiole contenant 100 mg de trastuzumab déruxatécan.

N'utilisez pas ENHERTU dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ENHERTU, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires.

Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

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

Autres mises en garde :

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

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

Enfants et adolescents

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

Grossesse

- ENHERTU n'est pas recommandé si vous êtes enceinte parce qu'il peut causer du tort à l'enfant que vous portez.

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

Comment utiliser ENHERTU :

- ENHERTU vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

Dose habituelle :

ENHERTU vous sera administré dans un hôpital ou une clinique.

- La dose recommandée d'ENHERTU pour le traitement du cancer du sein HER2 positif est de 5,4 mg pour chaque kilogramme de poids corporel, administrés toutes les 3 semaines.
- La dose recommandée d'ENHERTU pour le traitement du cancer de l'estomac HER2 positif est de 6,4 mg pour chaque kilogramme de poids corporel, administrés toutes les 3 semaines.
- Votre médecin ou votre infirmière administrera ENHERTU dans une de vos veines, par perfusion.
- La première perfusion durera 90 minutes. Si vous n'avez pas de problème pendant

- cette perfusion, les perfusions suivantes pourraient être administrées en 30 minutes.
- Votre médecin décidera du nombre de traitements que vous devrez recevoir.
 - Avant chaque perfusion d'ENHERTU, votre médecin pourrait vous donner des médicaments pour aider à prévenir les nausées et les vomissements.

Si vous avez des symptômes liés à la perfusion, votre médecin ou votre infirmière pourrait ralentir ou interrompre la perfusion, ou mettre fin à votre traitement.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'ENHERTU, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir ENHERTU :

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

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

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'ENHERTU :

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

Pendant la prise d'ENHERTU :

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

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

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

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

La fréquence et la gravité des effets secondaires pourraient varier selon la dose que vous recevez. Les effets secondaires suivants pourraient survenir pendant votre traitement par ENHERTU :

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

- Nausées
- Sensation de fatigue
- Perte de cheveux (alopécie)
- Vomissements
- Constipation
- Sensation d'avoir moins faim (diminution de l'appétit)
- Diarrhée
- Tests sanguins montrant un taux accru des enzymes du foie, comme les transaminases
- Douleur dans les muscles et les os
- Diminution du nombre de globules blancs (leucopénie)
- Diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- Diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie)
- Maux d'estomac (douleur abdominale)
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Maux de tête
- Toux
- Lésions à l'intérieur ou autour de la bouche (stomatite)
- Perte de poids
- Fièvre (pyrexie)
- Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Troubles digestifs (dyspepsie)
- Engourdissement ou picotements dans les mains et les pieds

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

- Étourdissements
- Éruption cutanée
- Difficulté à respirer (dyspnée)
- Mauvais goût dans la bouche (dysgueusie)
- Saignements de nez importants (épistaxis)
- Résultats anormaux aux analyses sanguines (hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline)
- Résultats anormaux aux analyses sanguines (hausse du taux sanguin de bilirubine ou de créatinine)
- Yeux secs
- Démangeaisons (prurit)
- Coloration foncée de la peau (hyperpigmentation de la peau)
- Vision trouble
- Excès de gaz dans l'estomac ou l'intestin, ballonnements (distension abdominale)
- Sensation de soif, bouche sèche (déshydratation)
- Inflammation de l'estomac (gastrite)
- Réactions liées à la perfusion du médicament
- Infection des poumons (pneumonie)
- Enflure des mains, des chevilles et des pieds (œdème)

Effets secondaires graves et mesures à prendre

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

des jambes, battements cardiaques irréguliers, gain de poids soudain, étourdissements ou perte de conscience; il pourrait s'agir de symptômes liés à un problème cardiaque (baisse de la fraction d'éjection).			
Peu fréquent			
Complication grave liée à une infection (sepsis)		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

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

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

Pour en savoir plus sur ENHERTU :

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

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

Date d'approbation : 2025-10-27

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

© AstraZeneca Canada Inc. 2025

