

GUIDE À L'INTENTION DU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Renseignements importants sur l'atténuation des risques de pneumopathie interstitielle/pneumonite pendant un traitement par ^{Pr}ENHERTU® (trastuzumab déruxtécán) pour le cancer gastrique ou le cancer de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) HER2 positif



Ce guide à l'intention du professionnel de la santé :

- est offert aux professionnels de la santé qui administrent ENHERTU.
- est un outil important pour poser un diagnostic rapide et exact, et pour prendre en charge la pneumopathie interstitielle/pneumonite.
- doit être lu avant de prescrire et d'administrer ENHERTU. Les renseignements complets sur l'utilisation du produit, notamment sur la POSOLOGIE ET l'ADMINISTRATION ainsi que sur les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, se trouvent dans la monographie.
- est un rappel pour la distribution du Guide à l'intention du patient à tous les patients qui suivent un traitement par ENHERTU pour la première fois ou qui demandent un nouvel exemplaire. Le Guide à l'intention du patient peut être utilisé pour aider les patients à comprendre leur traitement par ENHERTU. Il peut aussi aider les patients à comprendre ce qu'ils doivent faire en cas de problèmes pulmonaires. Par ailleurs, le guide contient une carte portefeuille, comportant les coordonnées, que les patients doivent garder sur eux en tout temps.

Ce guide ne présente pas tous les effets secondaires possibles. Veuillez lire la monographie d'ENHERTU pour connaître les renseignements complets sur le produit, notamment sur la POSOLOGIE ET l'ADMINISTRATION ainsi que sur les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Ce document a été élaboré par AstraZeneca dans le cadre du plan d'atténuation des risques pendant un traitement par ENHERTU. Il ne doit pas être utilisé à des fins promotionnelles.

Qu'est-ce qu'ENHERTU?

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

Ce guide est spécifique à l'indication susmentionnée pour l'adénocarcinome gastrique ou l'adénocarcinome de la JGO seulement. Les indications ci-dessous pour le cancer du sein sont fournies à titre indicatif.

ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) en monothérapie, également indiqué pour :

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

CONTRE-INDICATIONS d'ENHERTU

ENHERTU (trastuzumab déruxécane) 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 la section FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

Il est recommandé que les professionnels de la santé soumettent un rapport à Santé Canada lorsque des manifestations indésirables graves surviennent en raison de l'utilisation d'ENHERTU.

Nous vous encourageons également à signaler toute manifestation indésirable soupçonnée par courriel ou par téléphone à Santé Canada.

Résumé des renseignements importants sur la pneumopathie interstitielle/pneumonite dans le cadre d'un traitement par ENHERTU

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés plus fréquemment chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr $\geq$ 30 et $<$ 60 mL/min) au départ.

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 $\geq$ 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). Dans ces études, deux patients (0,9 %) ont présenté des effets indésirables ayant mené au décès, l'un dû à une pneumopathie interstitielle et l'autre à une pneumonie. De plus, 3,5 % des interruptions du traitement étaient attribuables à une pneumopathie interstitielle et l'effet indésirable ayant entraîné le plus d'arrêts définitifs du traitement (fréquence $>$ 2 %) était la pneumopathie interstitielle (6,6 %).

Au cours des études cliniques, chez les 1287 patients atteints d'un cancer du sein inopérable ou métastatique qui ont été traités par ENHERTU à 5,4 mg/kg, 165 (12,8 %) 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 (3,3 %) ou de grade 2 (7,6 %). Des cas de grade 3 sont survenus chez 0,9 % des patients. Des cas de grade 5 sont survenus chez 1,0 % des patients. La médiane du temps écoulé avant la première apparition était de 5,8 mois (plage de 0,9 à 31,5).

Diagnostic et prise en charge de la pneumopathie interstitielle/pneumonite dans le cadre d'un traitement par ENHERTU

Un diagnostic précoce et un traitement approprié de la pneumopathie interstitielle/pneumonite sont essentiels pour réduire au minimum les conséquences graves. Il faut surveiller étroitement les patients et leur conseiller de signaler immédiatement les signes et les symptômes de la pneumopathie interstitielle/pneumonite, y compris la toux, la dyspnée, la fièvre et autres symptômes respiratoires qui apparaissent ou s'aggravent. 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. Interrompre le traitement sans tarder et instaurer la prise en charge du patient dès qu'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée (voir la section sur la **prise en charge d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite soupçonnée avec ENHERTU** ci-dessous).

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.

À la première visite (avant de prescrire ENHERTU) :

- Vérifiez si le patient a des antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite ou d'affections pulmonaires concomitantes ou s'il a déjà suivi un traitement par corticostéroïde.
- Vérifiez si le patient présente une insuffisance rénale modérée ou grave.
- Surveillez l'apparition de signes et symptômes de problèmes pulmonaires.
- Remettez au patient le Guide à l'intention du patient et discutez du traitement avec lui avant de commencer le traitement par ENHERTU. Remplissez la carte portefeuille et dites au patient de la garder sur lui en tout temps.
- Avisez le patient de communiquer avec vous immédiatement ou de se rendre au service des urgences le plus proche s'il présente des signes ou symptômes, même légers (p. ex. toux, dyspnée, fièvre, ou toute apparition ou aggravation

de symptômes respiratoires), car certaines manifestations peuvent s'aggraver rapidement en l'absence de traitement.

- Maintenez un dossier à jour du poids du patient (en kilogrammes).
- Avisez le patient de ne pas traiter lui-même ses symptômes.

À toutes les visites :

- Surveillez l'apparition de signes et symptômes de problèmes pulmonaires.
- Rappelez au patient qu'un diagnostic précoce et un traitement approprié des problèmes pulmonaires sont essentiels pour minimiser les complications potentiellement mortelles.
- Rappelez au patient l'importance de respecter les rendez-vous prévus.
- Rappelez au patient de garder la carte portefeuille sur lui en tout temps.

Questions à poser aux patients pour aider à diagnostiquer rapidement la pneumopathie interstitielle/pneumonite :

- Toussez-vous ces derniers temps? Est-ce une toux sèche?
- Avez-vous ressenti un essoufflement quelconque, en particulier pendant ou après un effort physique?
- Avez-vous eu de la difficulté à respirer ou d'autres problèmes respiratoires?
- Si vous aviez déjà des problèmes respiratoires, se sont-ils aggravés?
- Avez-vous fait de la fièvre?
- Vous sentez-vous fatigué?
- Avez-vous perdu du poids?
- Fumez-vous ou utilisez-vous la cigarette électronique?

Options de prise en charge d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite d'origine médicamenteuse soupçonnée

Tout signe de pneumopathie interstitielle/pneumonite doit être rapidement évalué et pris en charge avec l'objectif d'éliminer l'inflammation et de prévenir une fibrose irréversible potentiellement mortelle.

Présence soupçonnée d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite²⁻⁴

- Envisagez la possibilité d'effectuer davantage de tests, notamment les suivants :
 - Examen radiologique (p. ex. tomodensitométrie en haute résolution)
 - Consultation d'un pneumologue
 - Évaluation du fonctionnement pulmonaire et oxymétrie de pouls (SpO₂)
 - Épreuves de laboratoire clinique
 - Gazométrie artérielle, si cela est indiqué sur le plan clinique
 - Hémogramme, formule leucocytaire du sang, protéine C réactive, épreuves de la fonction hépatique, marqueurs associés à la pneumopathie interstitielle (KL-6, SP-A, SP-D, DLST)
- Si une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée, vous devez suivre les instructions de prise en charge présentées ci-dessous.

Instructions pour la prise en charge d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite soupçonnée avec ENHERTU

Dans le cancer gastrique et le cancer de la JGO HER2 positif

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

Réduction de la dose	Cancer gastrique/de la JGO
Dose de départ recommandée	6,4 mg/kg
Première réduction de la dose	5,4 mg/kg
Deuxième réduction de la dose	4,4 mg/kg
Nécessité de réduire la dose davantage	Cesser le traitement

ENHERTU est administré une fois toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Grade selon les CTCAE	Description	Modification du traitement pour le cancer gastrique/de la JGO
Grade 1	Asymptomatique; observations cliniques ou diagnostiques seulement, intervention non indiquée	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 (p. ex. première réduction de la dose : 5,4 mg/kg). • Envisager un traitement par corticostéroïde dès qu'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée (p. ex. $\geq 0,5$ mg/kg/jour de prednisolone ou l'équivalent).
Grade 2	Symptomatique; intervention médicale indiquée; entrave des activités utilitaires de la vie quotidienne	Cesser définitivement le traitement par ENHERTU. • Instaurer sans tarder une corticothérapie dès qu'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée (p. ex. ≥ 1 mg/kg/jour de prednisolone ou l'équivalent) et la maintenir pendant au moins 14 jours. • Réduire ensuite graduellement la dose pendant au moins 4 semaines.
Grade 3	Symptômes graves; entrave des soins personnels quotidiens; administration d'oxygène indiquée	
Grade 4	Atteinte respiratoire menaçant le pronostic vital; intervention urgente indiquée (p. ex. trachéotomie ou intubation)	
Grade 5	Décès	

D'après les critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (CTCAE du NCI)⁵.

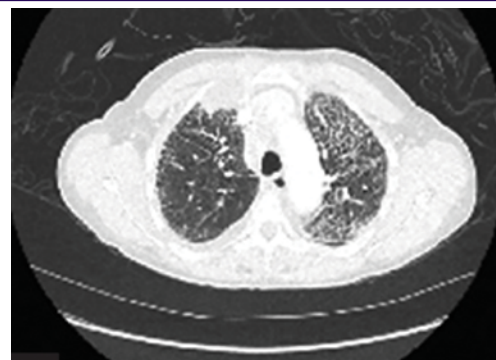
Définition de la pneumopathie interstitielle/pneumonite

La pneumopathie interstitielle est un terme générique qui désigne un groupe de troubles pulmonaires parenchymateux diffus se présentant sous forme de toux non spécifique, de fièvre et d'essoufflement (dyspnée), et qui inclut entre autres la pneumonite et la fibrose pulmonaire idiopathique (de cause inconnue).

Caractéristiques de la pneumopathie interstitielle/pneumonite

La pneumopathie interstitielle se caractérise par l'inflammation et la cicatrisation de l'interstitium pulmonaire et les signes suivants⁶ :

- Symptômes respiratoires (p. ex. fièvre, essoufflement [dyspnée], toux sèche, douleur thoracique, respiration sifflante et crachats sanglants)
- Anomalies à la radiographie/tomodensitométrie de la poitrine
- Changements aux épreuves de la fonction pulmonaire reflétant une réduction du volume pulmonaire
- Signes d'inflammation et de fibrose à l'échelle microscopique



Exemple de pneumopathie interstitielle non spécifique chez un patient recevant un traitement oncologique de précision⁷

Causes de la pneumopathie interstitielle/pneumonite

La pneumopathie interstitielle peut être causée par plusieurs affections différentes, dont les suivantes. Elle peut également être de nature idiopathique (c.-à-d. de cause inconnue)⁸.

- Maladies auto-immunes ou collagénose vasculaire, infections, anomalies génétiques
- Exposition à des médicaments ou à des produits chimiques
 - Plusieurs classes d'agents anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein augmentent le risque de pneumopathie interstitielle, notamment les traitements ciblant HER2 comme le trastuzumab, le T-DM1, ENHERTU et le lapatinib⁹⁻¹¹, ainsi que les agents qui inhibent la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) ou la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR).
 - Des inhibiteurs de point de contrôle et certains agents chimiothérapeutiques, comme l'irinotécan, la bléomycine et le méthotrexate, ont aussi été associés à un risque de pneumopathie interstitielle^{2,12}.
 - D'autres médicaments peuvent également causer une pneumopathie interstitielle; veuillez consulter les lignes directrices ou les renseignements thérapeutiques.

Facteurs de risque généraux liés à une pneumopathie interstitielle/pneumonite d'origine médicamenteuse

Les mécanismes exacts qui expliqueraient pourquoi ENHERTU entraîne une pneumopathie interstitielle restent inconnus¹³.

Les facteurs de risque généraux de la pneumopathie interstitielle d'origine médicamenteuse varient selon la maladie, le médicament et la population prise en considération, et comprennent les suivants^{1,2,12,14,15} :

- Antécédents de pneumopathie interstitielle
- Antécédents de maladie pulmonaire
- Mauvais état de santé globale : en oncologie, indice fonctionnel médiocre ou cancer métastatique
- Insuffisance rénale modérée ou grave
- Cancer métastatique
- Indice fonctionnel médiocre
- Tabagisme
- > 60 ans
- Patients japonais ou afro-américains
- Traitement antérieur (chimiothérapie antérieure, schémas de chimiothérapies multiples, radiothérapie thoracique, et traitement d'association renfermant plusieurs agents moléculaires ciblés, avec ou sans agents cytotoxiques)

Références : 1. Monographie d'ENHERTU. AstraZeneca Canada Inc. 17 janvier 2025. 2. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Japanese Respiratory Society Committee. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest*. 2013;51(4):260-277. 3. Modi S, et al. *N Engl J Med*. 2020; 382:610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. 4. Modi S, et al. *N Engl J Med*. 2022; 387:9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. 5. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Publié le 27 novembre 2017. 6. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med*. 2014; 2(4):1-13. 7. Jain A, Shannon VR, Sheshadri A. Pneumonitis after precision oncology therapies: a concise review. *J Immunother Precip Oncol*. 2018;1:26-37. 8. European Respiratory Society: European Lung White Book, Chapter 22 – Interstitial lung disease: <https://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/>. 9. HERCEPTIN, EU SmPC. Accessible au : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_en.pdf. 10. KADCYLA, EU SmPC. Accessible au : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_en.pdf. 11. TYVERB, EU SmPC. Accessible au : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_en.pdf. 12. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med*. 2018;7(10). 13. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-108. 14. Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci*. 2016;107(12):1830-1836. 15. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J*. 2012;6:63-74.