

## Summarized Information\_English

Product Name	Enhertu
Active substance	Trastuzumab deruxtecan
Indication and conditions of use	<p><b>Indication:</b> Enhertu is used as a monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens.</p> <p><b>Conditions of use:</b> The recommended dosage of trastuzumab deruxtecan is 5.4 mg/kg given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>The initial dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. If the prior infusion was well tolerated, subsequent doses of Enhertu may be administered as 30-minute infusions.</p> <p>Enhertu will be administered under the supervision of a healthcare professional experienced in the use of anticancer medicinal products.</p>

Conditions, delays and further rules for participation of patients

**Inclusion criteria:**

- Adult patients  $\geq 18$  years
- Unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer
- HER2 positive tumour status, defined as a score of 3 + by immunohistochemistry (IHC) or a ratio of  $\geq 2.0$  by *in situ* hybridization (ISH) or by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) assessed by a CE-marked *in vitro* diagnostic (IVD) medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test.
- At least 2 lines of anti-HER2 therapy
- Normal baseline pulmonary imaging by Chest Computed Tomography (CT)
- Cardiac examination by echocardiogram or cardiac scintigraphy (multiple-gated acquisition [MUGA]): left ventricular ejection fraction (LVEF)  $> 50\%$
- Biochemical and blood count values enabling administration of Enhertu-based therapy according to label
- If the patient is female who is able to become pregnant, they are using highly effective methods of contraception during the Medical Need Program (MNP) and for at least 7 months after the last dose of drug
- If the patient is male and has a partner who is able to become pregnant, they are using a form of highly effective contraception noted above for the duration of the MNP and until 4 months after the last dose of drug. It is strongly recommended that the patient's female partner is also using at least one highly effective method of contraception noted above throughout this period
- The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issue
- The patient is not eligible for a clinical trial running with Enhertu and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program

**Exclusion criteria:**

- History of Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis (non-infectious) requiring corticosteroids or patient with current ILD/Pneumonitis or where suspected ILD/pneumonitis cannot be ruled out by imaging at screening.
- History of or known clinically active severe pulmonary disease including, but not limited to, any of the following (e.g. pulmonary embolism within 3 months prior to MNP application, severe asthma, severe COPD, severe restrictive pulmonary disease), and any autoimmune, connective or inflammatory tissue disorder with pulmonary involvement (e.g. rheumatoid arthritis, Sjogren syndrome, sarcoidosis), or prior pneumonectomy.
- History of severe hypersensitivity reactions to other monoclonal antibodies
- Hypersensitivity reactions to drug substances or inactive ingredients of the drug
- Patient who has previously participated in a randomised clinical trial with trastuzumab deruxtecan with a survival criterion.
- Uncontrolled infection requiring IV antibiotics, antivirals, or antifungals.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Has known human immunodeficiency virus (HIV) infection, or active hepatitis B or C infection.</li> <li>• Has unresolved toxicities from previous anticancer therapy, defined as toxicities (other than alopecia) not yet resolved to Grade <math>\leq</math> 1 or baseline</li> <li>• Medical history of myocardial infarction (MI) within 6 months before joining the MNP, symptomatic congestive heart failure (CHF) (New York Heart Association Class II to IV). Patients with troponin levels above upper limit of normal (ULN) at screening (as defined by the manufacturer), and without any MI related symptoms should have a cardiologic consultation before enrollment to rule out MI.</li> <li>• Has a corrected QT interval (QTcF) prolongation to <math>&gt;</math> 470 msec (females) or <math>&gt;</math>450 msec (males) based on average of the screening triplicate 12-lead electrocardiogram (ECG).</li> <li>• Has multiple primary malignancies within 3 years, except adequately resected non-melanoma skin cancer, curatively treated in-situ disease, other solid tumors curatively treated, or contralateral breast cancer.</li> <li>• Has spinal cord compression or clinically active central nervous system metastases, defined as untreated and symptomatic, or requiring therapy with corticosteroids or anticonvulsants to control associated symptoms.</li> </ul> <p><b>Process to include patient and timelines:</b>          If a patient meets the inclusion and exclusion criteria, they will sign an informed consent form. The treating physician will submit a request for an individual patient supply to the responsible physician. The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of the treating physician to enroll this patient and inform that the medicine will be ordered. The medicine will usually be received by the hospital within 5 working days.</p>
<p>Duration of the program</p>	<p>This program will start as soon as the Medical Need Program is authorized by the authorities (the inclusion of patients is not dependent on a cohort decision)</p> <p>Enhertu will be provided free of charge by Daiichi Sankyo on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Medical Need Program, with the aim of keeping the program open until the reimbursement decision is fixed in Belgium (probably Q3, 2022), if possible. The program will then close to new patients.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Access to treatment must be via the patients treating physician. Patients should be assessed by the treating physician prior to admission to the program. If a patient meets the eligibility criteria and is approved by the Responsible Physician then the patient can be treated. Following the approval of the patient's request by the Responsible Physician, Enhertu is made available to the patient through the pharmacist and/or the treating physician within a maximum of 5 business days.</p>

<p>Responsible of the program</p>	<p>Peggy Feyaerts  Regulatory and Quality Affairs Manager  Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  Boulevard de France 3-5  1420 Braine-l'Alleud  Belgium  +32 (0) 2 227 18 80  <a href="mailto:Peggy.Feyaerts@daiichi-sankyo.be">Peggy.Feyaerts@daiichi-sankyo.be</a></p> <p><u>Contact for queries about the program:</u>  Bionical Limited  <a href="mailto:Patient.Access@bionical-emas.com">Patient.Access@bionical-emas.com</a></p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Patients will be treated with Enhertu in hospital. Any unused medication needs to be returned to Bionical or destroyed in an appropriate facility at the site as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. The site must contact <a href="mailto:Patient.Access@Bionical-Emas.com">Patient.Access@Bionical-Emas.com</a> to notify Bionical of the discontinued patient and obtain approval to destroy the vials.</p> <p>The medication delivered for an individual patient request in the context of the medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

The adverse reactions in patients who received at least one dose of Enhertu in clinical studies are presented in Table 1. The adverse reactions are listed by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency. Frequency categories are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse Reactions

System organ class/preferred term or grouped term	Frequency
<b>Infections and infestations</b>	
Upper respiratory tract infection <sup>a</sup>	Very common
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Neutropenia <sup>b</sup>	Very common
Anaemia <sup>c</sup>	Very common
Leukopenia <sup>d</sup>	Very common
Lymphopenia <sup>e</sup>	Very common
Thrombocytopenia <sup>f</sup>	Very common
Febrile neutropenia	Common
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Hypokalaemia	Very common
Decreased appetite	Very common
<b>Nervous system disorders</b>	
Headache <sup>g</sup>	Very common
Dizziness	Very common
<b>Eye disorders</b>	
Dry eye	Very common
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Interstitial lung disease <sup>h</sup>	Very common
Dyspnoea	Very common
Cough	Very common
Epistaxis	Very common
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Nausea	Very common
Vomiting	Very common
Diarrhoea	Very common
Abdominal pain <sup>i</sup>	Very common
Constipation	Very common
Stomatitis <sup>j</sup>	Very common
Dyspepsia	Very common

<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Alopecia	Very common
Rash <sup>k</sup>	Very common
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Fatigue <sup>l</sup>	Very common
<b>Investigations</b>	
Alanine aminotransferase increased	Very common
Aspartate aminotransferase increased	Very common
Ejection fraction decreased <sup>m</sup>	Very common
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	
Infusion-related reactions <sup>n</sup>	Common
<p><sup>a</sup> Includes influenza, influenza-like illness, and upper respiratory tract infection.</p> <p><sup>b</sup> Includes neutropenia and neutrophil count decreased.</p> <p><sup>c</sup> Includes anaemia, haemoglobin decreased, red blood cell count decreased, and haematocrit decreased.</p> <p><sup>d</sup> Includes leukopenia and white blood cell count decreased.</p> <p><sup>e</sup> Includes lymphopenia and lymphocyte count decreased.</p> <p><sup>f</sup> Includes thrombocytopenia and platelet count decreased.</p> <p><sup>g</sup> Includes headache, sinus headache, and migraine.</p> <p><sup>h</sup> Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as ILD: pneumonitis, interstitial lung disease, respiratory failure, organising pneumonia, acute respiratory failure, lung infiltration, lymphangitis, and alveolitis.</p> <p><sup>i</sup> Includes abdominal discomfort, gastrointestinal pain, abdominal pain, abdominal pain lower, and abdominal pain upper.</p> <p><sup>j</sup> Includes stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, and oral mucosal blistering.</p> <p><sup>k</sup> Includes rash, rash pustular, and rash maculopapular.</p> <p><sup>l</sup> Includes fatigue and asthenia.</p> <p><sup>m</sup> Includes laboratory parameters of LVEF decrease (n = 37) and/or preferred terms of ejection fraction decreased (n = 3), cardiac failure (n = 1) and cardiac failure congestive (n = 1).</p> <p><sup>n</sup> Cases of infusion-related reactions include infusion-related reaction (n = 4), hypersensitivity (n = 1), and flushing (n = 1).</p>	

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Enhertu
Nom de la substance active	Trastuzumab déruxtécan
Indication et conditions d'utilisation	<p><b>Indication:</b>            Enhertu est utilisé en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein non résécable ou métastatique, positif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), qui ont déjà reçu au moins deux traitements anti-HER2.</p> <p><b>Conditions d'utilisation:</b>            La posologie recommandée de trastuzumab déruxtécan est de 5,4 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p> <p>La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la perfusion précédente a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées sous forme de perfusions de 30 minutes.</p> <p>Enhertu sera administré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p><b>Critères d'inclusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients adultes <math>\geq 18</math> ans</li> <li>• Cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique</li> <li>• Statut tumoral HER2 positif, défini comme un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou comme un ratio <math>\geq 2,0</math> par hybridation in situ (HIS) ou hybridation in situ en fluorescence (FISH), déterminés en utilisant un dispositif médical de diagnostic in vitro (DIV) portant le marquage CE. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, le statut HER2 doit être déterminé à l'aide d'un autre test validé</li> <li>• Au moins 2 lignes de traitement anti-HER2</li> <li>• Imagerie pulmonaire de base normale par tomodensitométrie thoracique (TDM)</li> <li>• Examen cardiaque par échocardiogramme ou scintigraphie cardiaque (acquisition multiple [MUGA]): fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) <math>&gt; 50\%</math></li> <li>• Valeurs biochimiques et hémogramme permettant l'administration d'un traitement à base d'Enhertu conformément à l'étiquette</li> <li>• Si le patient est une femme capable de devenir enceinte, elle utilise des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le Medical Need Program (MNP) et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de médicament</li> <li>• Si le patient est de sexe masculin et a une partenaire qui est en mesure de devenir enceinte, ils utilisent une forme de contraception hautement efficace mentionnée ci-dessus pendant la durée du MNP et jusqu'à 4 mois après la dernière dose de médicament. Il est fortement recommandé que la partenaire féminine du patient utilise également au</li> </ul>

	<p>moins une méthode de contraception hautement efficace mentionnée ci-dessus tout au long de cette période.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et remboursés, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité</li> <li>• Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique en cours avec Enhertu et/ou un essai clinique en cours dans l'indication proposée dans ce programme</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents de maladie pulmonaire interstitielle (PID) / pneumopathie (non infectieuse) nécessitant des corticostéroïdes ou patient avec une PID / pneumopathie actuelle ou pour lequel on ne peut exclure une PID / pneumopathie suspectée par imagerie lors du dépistage.</li> <li>• Antécédents de maladie pulmonaire grave cliniquement active ou connue, y compris, mais sans s'y limiter, un des éléments suivants (par exemple, embolie pulmonaire dans les 3 mois précédant l'application du MNP, asthme sévère, BPCO sévère, maladie pulmonaire restrictive sévère) et toute maladie conjonctive auto-immune ou trouble inflammatoire des tissus avec atteinte pulmonaire (par exemple polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, sarcoïdose), ou pneumonectomie antérieure.</li> <li>• Antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères à d'autres anticorps monoclonaux</li> <li>• Réactions d'hypersensibilité aux substances actives ou aux ingrédients inactifs du médicament</li> <li>• Patient ayant précédemment participé à un essai clinique randomisé avec trastuzumab déruxtécan avec un critère de survie.</li> <li>• Infection non contrôlée nécessitant des antibiotiques par voie IV, des antiviraux ou des antifongiques.</li> <li>• A une infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une hépatite B ou C active.</li> <li>• Présente des toxicités non résolues suite à un traitement anticancéreux précédent, définies comme des toxicités (autres que l'alopécie) non encore résolues à un grade <math>\leq 1</math> ou au départ.</li> <li>• Antécédents médicaux d'infarctus du myocarde (IM) dans les 6 mois avant de rejoindre le MNP, insuffisance cardiaque congestive symptomatique (ICC) (New York Heart Association Class II à IV). Les patients dont les taux de troponine sont au-dessus de la limite supérieure de la normale (LSN) au moment du dépistage (tel que défini par le fabricant) et ne présentant aucun symptôme lié à un IM doivent avoir une consultation cardiologique avant le recrutement pour exclure un infarctus du myocarde.</li> <li>• A un allongement corrigé de l'intervalle QT (QTcF) à <math>&gt;470</math> msec (femmes) ou <math>&gt;450</math> msec (hommes) basé sur la moyenne de l'électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations en triple.</li> <li>• A de multiples tumeurs malignes primaires dans les 3 ans, à l'exception d'un cancer de la peau non mélanome réséqué de manière adéquate, d'une maladie in situ traitée de manière curative, d'autres tumeurs</li> </ul>
--	--



	<p>solides traitées de manière curative ou d'un cancer du sein controlatéral.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A une compression de la moelle épinière ou des métastases du système nerveux central cliniquement actives, définies comme non traitées et symptomatiques, ou nécessitant un traitement par corticostéroïdes ou anticonvulsivants pour contrôler les symptômes associés.</li> </ul> <p><b>Processus pour inclure le patient et les délais:</b> Si un patient répond aux critères d'inclusion et d'exclusion, il signera un formulaire de consentement éclairé. Le médecin traitant soumettra une demande de fourniture individuelle de patient au médecin responsable. Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion / exclusion et la motivation du médecin traitant à inclure ce patient et informera que le médicament sera commandé. Le médicament sera généralement reçu par l'hôpital dans les 5 jours ouvrables</p>
Durée	<p>Ce programme débutera dès que le Medical Need Program sera autorisé par les autorités (l'inclusion des patients ne dépend pas d'une décision de cohorte)</p> <p>Enhertu sera fourni gratuitement par Daiichi Sankyo sur une base individuelle selon les critères énoncés dans ce programme depuis la mise en place du Medical Need Program, avec pour objectif de maintenir le programme ouvert si possible jusqu'à la fixation de la décision de remboursement en Belgique (probablement au 3<sup>ème</sup> trimestre 2022). Le programme sera alors clôturé pour des nouveaux patients.</p>
Conditions de distribution	<p>L'accès au traitement doit se faire via le médecin traitant du patient. Les patients doivent être évalués par le médecin traitant avant d'être admis au programme. Si un patient répond aux critères d'éligibilité et est approuvé par le médecin responsable, le patient peut être traité. Après approbation de la demande du patient par le médecin responsable, Enhertu sera mis à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien et / ou du médecin traitant dans un délai maximum de 5 jours ouvrables.</p>
Responsable	<p>Peggy Feyaerts Regulatory and Quality Affairs Manager Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A Boulevard de France 3-5 1420 Braine-l'Alleud Belgique +32 (0) 2 227 18 80 <a href="mailto:Peggy.Feyaerts@daiichi-sankyo.be">Peggy.Feyaerts@daiichi-sankyo.be</a></p> <p>Contact pour les questions sur le programme: Bionical Limited <a href="mailto:Patient.Access@bionical-emas.com">Patient.Access@bionical-emas.com</a></p>

<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Les patients seront traités par Enhertu à l'hôpital. Tout médicament non utilisé doit être retourné à Bionical ou détruit dans un endroit approprié sur le site dès que possible après l'arrêt du patient dans le Medical Need Program. Le site doit contacter Patient.Access@Bionical-Emas.com pour informer Bionical du patient arrêté et obtenir l'autorisation de détruire les flacons.</p> <p>Le médicament délivré pour une demande individuelle de patient dans le cadre du Medical Need Program ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.</p>																																														
<p>Données pour des l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Les effets indésirables chez les patients ayant reçu au moins une dose d'Enhertu dans les études cliniques sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA et par catégories de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit: très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt;1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt;1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt;1 / 1\ 000</math>), très rare (<math>&lt;1/10\ 000</math>) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p>Tableau 1: Effets indésirables</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes / terme préféré ou terme groupé</th> <th>Fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Infections et infestations</b></td> </tr> <tr> <td>Infection des voies respiratoires supérieures<sup>a</sup></td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Troubles du système sanguine et lymphatique</b></td> </tr> <tr> <td>Neutropénie<sup>b</sup></td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Anémie<sup>c</sup></td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Leucopénie<sup>d</sup></td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Lymphopénie<sup>e</sup></td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopénie<sup>f</sup></td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Neutropénie fébrile</td> <td>Fréquents</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></td> </tr> <tr> <td>Hypokaliémie</td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Diminution de l'appétit</td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Troubles du système nerveux</b></td> </tr> <tr> <td>Céphalées<sup>g</sup></td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Vertiges</td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Troubles oculaires</b></td> </tr> <tr> <td>Sécheresse oculaire</td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b></td> </tr> <tr> <td>Maladie pulmonaire interstitielle<sup>h</sup></td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Dyspnée</td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Toux</td> <td>Très fréquents</td> </tr> <tr> <td>Épistaxis</td> <td>Très fréquents</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes / terme préféré ou terme groupé	Fréquence	<b>Infections et infestations</b>		Infection des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>	Très fréquents	<b>Troubles du système sanguine et lymphatique</b>		Neutropénie <sup>b</sup>	Très fréquents	Anémie <sup>c</sup>	Très fréquents	Leucopénie <sup>d</sup>	Très fréquents	Lymphopénie <sup>e</sup>	Très fréquents	Thrombocytopénie <sup>f</sup>	Très fréquents	Neutropénie fébrile	Fréquents	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Hypokaliémie	Très fréquents	Diminution de l'appétit	Très fréquents	<b>Troubles du système nerveux</b>		Céphalées <sup>g</sup>	Très fréquents	Vertiges	Très fréquents	<b>Troubles oculaires</b>		Sécheresse oculaire	Très fréquents	<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		Maladie pulmonaire interstitielle <sup>h</sup>	Très fréquents	Dyspnée	Très fréquents	Toux	Très fréquents	Épistaxis	Très fréquents
Classe de systèmes d'organes / terme préféré ou terme groupé	Fréquence																																														
<b>Infections et infestations</b>																																															
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>	Très fréquents																																														
<b>Troubles du système sanguine et lymphatique</b>																																															
Neutropénie <sup>b</sup>	Très fréquents																																														
Anémie <sup>c</sup>	Très fréquents																																														
Leucopénie <sup>d</sup>	Très fréquents																																														
Lymphopénie <sup>e</sup>	Très fréquents																																														
Thrombocytopénie <sup>f</sup>	Très fréquents																																														
Neutropénie fébrile	Fréquents																																														
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>																																															
Hypokaliémie	Très fréquents																																														
Diminution de l'appétit	Très fréquents																																														
<b>Troubles du système nerveux</b>																																															
Céphalées <sup>g</sup>	Très fréquents																																														
Vertiges	Très fréquents																																														
<b>Troubles oculaires</b>																																															
Sécheresse oculaire	Très fréquents																																														
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>																																															
Maladie pulmonaire interstitielle <sup>h</sup>	Très fréquents																																														
Dyspnée	Très fréquents																																														
Toux	Très fréquents																																														
Épistaxis	Très fréquents																																														

<b>Problèmes gastro-intestinaux</b>	
Nausées	Très fréquents
Vomissements	Très fréquents
Diarrhée	Très fréquents
Douleurs abdominales <sup>i</sup>	Très fréquents
Constipation	Très fréquents
Stomatite <sup>j</sup>	Très fréquents
Dyspepsie	Très fréquents
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Alopécie	Très fréquents
Éruption cutanée <sup>k</sup>	Très fréquents
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fatigue <sup>l</sup>	Très fréquents
<b>Investigations</b>	
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquents
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquents
Diminution de la fraction d'éjection <sup>m</sup>	Très fréquents
<b>Blessures, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Réactions liées à la perfusion <sup>n</sup>	Frréquents
<p><sup>a</sup> Comprend la grippe, les maladies pseudo-grippales et les infections des voies respiratoires supérieures.</p> <p><sup>b</sup> Comprend la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles.</p> <p><sup>c</sup> Comprend une anémie, une diminution de l'hémoglobine, une diminution du nombre de globules rouges et une diminution de l'hématocrite.</p> <p><sup>d</sup> Comprend la leucopénie et la diminution du nombre de globules blancs.</p> <p><sup>e</sup> Comprend la lymphopénie et la diminution du nombre de lymphocytes.</p> <p><sup>f</sup> Comprend la thrombopénie et la diminution du nombre de plaquettes.</p> <p><sup>g</sup> Comprend les maux de tête, les céphalées sinusales et la migraine.</p> <p><sup>h</sup> La maladie pulmonaire interstitielle comprend les événements qui ont été jugés comme PID: pneumopathie, pneumopathie interstitielle, insuffisance respiratoire, pneumonie organisée, insuffisance respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire, lymphangite et alvéolite.</p> <p><sup>i</sup> Comprend l'inconfort abdominal, la douleur gastro-intestinale, la douleur abdominale, la douleur abdominale inférieure et la douleur abdominale supérieure.</p> <p><sup>j</sup> Comprends stomatite, ulcère aphteux, ulceration buccale, érosion muqueuse buccale et cloques muqueuses buccales.</p> <p><sup>k</sup> Comprend une éruption cutanée, une éruption cutanée pustuleuse et une éruption maculopapuleuse.</p> <p><sup>l</sup> Comprend la fatigue et l'asthénie.</p> <p><sup>m</sup> Comprend les paramètres de laboratoire de diminution de la FEVG (n = 37) et / ou les termes préférés de la fraction d'éjection diminuée (n =</p>	

	<p>3), de l'insuffisance cardiaque (n = 1) et de l'insuffisance cardiaque congestive (n = 1).</p> <p><sup>n</sup> Les cas de réactions liées à la perfusion comprennent des réactions liées à la perfusion (n = 4), une hypersensibilité (n = 1) et des bouffées vasomotrices (n = 1).</p>	
--	--	--

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Enhertu
Naam actieve substantie	Trastuzumab-deruxtecan
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><b>Indicatie:</b> Enhertu wordt gebruikt als monotherapie bij volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die twee of meer voorgaande anti-HER2-gerichte behandelingen hebben ondergaan.</p> <p><b>Gebruiksvoorwaarden:</b> De aanbevolen dosis van trastuzumab-deruxtecan is 5,4 mg/kg, toegediend als een intraveneuze infusie, één keer elke drie weken (21-dagen cyclus) tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.</p> <p>De eerste infusie zal gedurende 90 minuten worden gegeven. Als dit goed gaat, zullen de daaropvolgende infusies 30 minuten duren.</p> <p>Enhertu wordt toegediend onder de supervisie van arts ervaren in het gebruik van antikankergeneesmiddelen.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><b>Inclusiecriteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volwassen patiënten ≥ 18 jaar</li> <li>• Inoperabele of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker</li> <li>• HER2-positieve tumorstatus, gedefinieerd als een score van 3+ bij immunohistochemie (IHC) of een ratio ≥ 2,0 bij <i>in situ</i> hybridisatie (ISH) of fluorescentie <i>in situ</i> hybridisatie (FISH), beoordeeld met behulp van een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met CE-keurmerk. Indien geen medisch hulpmiddel voor IVD met CE-keurmerk beschikbaar is, moet de HER2-status worden beoordeeld met behulp van een andere, gevalideerde test</li> <li>• Ten minste 2 voorgaande anti-HER2 gerichte behandelingen</li> <li>• Normale baseline longbeeldvorming door CT van de thorax</li> <li>• Hartfunctie-onderzoek via echocardiogram of hartscintigrafie (MUGA): linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) &gt;50%</li> <li>• Biochemische en boedwaarden die administratie van Enhertu-gebaseerde behandeling toelaten volgens het label</li> <li>• Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, gebruiken effectieve contraceptiva tijdens het medisch noodprogramma (MNP) en tot minstens 7 maanden na de laatste dosis Enhertu</li> <li>• Mannelijke patiënten met een partner die zwanger kan worden gebruiken effectieve contraceptiva tijdens het MNP en tot 4 maanden na de laatste dosis Enhertu</li> </ul>

- De patiënt kan niet afdoende behandeld worden met goedgekeurde en terugbetaalde alternatieve behandelingen, in navolging van klinische richtlijnen, op vlak van efficaciteit en veiligheid
- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Enhertu en/of een klinische studie in de in dit programma voorgestelde indicatie

**Exclusiecriteria:**

- Voorgeschiedenis van interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis (niet-infectieus) met de nood voor corticosteroïden of patiënt met een bestaande ILD/pneumonitis of waar een vermoedelijke ILD/pneumonitis niet kan worden uitgesloten door beeldvorming tijdens de screening.
- Voorgeschiedenis van, of gekende klinisch actieve ernstige longziekte zoals, maar niet gelimiteerd tot, een van de volgende (bijvoorbeeld longembolie binnen de 3 maanden voor de MNP aanvraag, ernstige astma, ernstige COPD, ernstige restrictieve longziekte), en een autoimmune, inflammatoire of bindweefselaandoening met betrokkenheid van de longen (bijvoorbeeld rheumatoïde artritis, syndroom van Sjogren, sarcoïdose), of een voorgaande pneumonectomie.
- Voorgeschiedenis van ernstige hypersensitiviteitsreacties op andere monoklonale antilichamen
- Hypersensitiviteitsreacties op bestanddelen van Enhertu of inactieve ingrediënten van Enhertu
- Patiënten die eerder hebben deelgenomen aan een gerandomiseerde klinische studie met trastuzumab-deruxtecan met een overlevingscriterium
- Ongecontroleerde infectie met nood voor IV antibiotica, antivirale of antifungale middelen.
- Heeft een gekende HIV infectie, of actieve hepatitis B of C infectie
- Heeft onopgeloste toxiciteiten (anders dan alopecia) van een voorgaande antikankertherapie, gedefinieerd als nog niet opgelost naar graad  $\leq 1$  of baseline
- Medische voorgeschiedenis van myocardiaal infarct (MI) binnen de 6 maanden voor deelname aan het MNP, symptomatisch congestief hartfalen (CHF) (New York Heart Association klasse II tot IV). Voor patiënten met troponine waarden boven de bovenste limiet van normaal (ULN) bij screening (zoals bepaald door de producent), en zonder enig MI gerelateerd symptoom is een cardiologische consultatie verplicht voorafgaand aan deelname om MI uit te sluiten.
- Heeft een gecorrigeerd QT interval (QTcF) verlenging tot  $> 470$ ms (vrouwen) of  $> 450$  msec (mannen gebaseerd op het gemiddelde van de screening triplicaten 12-lead electrocardiogram (ECG))
- Heeft meerdere primaire maligniteiten in de voorgaande 3 jaren, met uitzondering van afdoende geresceerd niet-melanoma huidkanker, curatief behandelde in-situ ziekte, andere vaste tumoren die curatief werden behandeld, of contralaterale borstkanker.
- Heeft ruggenmergcompressie of klinisch actieve metastasen in het centraal zenuwstelsel, gedefinieerd als onbehandeld en symptomatisch,

	<p>of met nood aan behandeling met corticosteroiden of anti-epileptica om geassocieerde symptomen te controleren.</p> <p><b>Proces voor patiënteninclusie en tijdslijnen:</b> Als een patiënt voldoet aan de in- en exclusiecriteria, wordt het toestemmingsformulier (ICF) ondertekend. De behandelende arts doet een aanvraag voor een individuele voorraad voor zijn patiënt bij de verantwoordelijke arts. De verantwoordelijke arts checkt de in- en exclusiecriteria en motivatie van de behandelende arts voor deelname van de patiënt and informeert dat het geneesmiddel besteld wordt. Het geneesmiddel zal normaal binnen de 5 werkdagen ontvangen worden door het ziekenhuis.</p>
Looptijd	<p>Dit programma start van zodra het medische noodprogramma goedgekeurd wordt door de autoriteiten (de inclusie is niet afhankelijk van een cohort beslissing).</p> <p>Enhertu wordt kosteloos ter beschikking gesteld door Daiichi Sankyo op een individuele patiëntenbasis, met het doel dit programma open te houden, indien mogelijk, tot de terugbetaling in België in orde is (waarschijnlijk Q3, 2022). Het programma sluit dan voor nieuwe patiënten.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Toegang tot het geneesmiddel verloopt via de behandelende arts van de patiënt. Patiënten dienen onderzocht te worden door de behandelende arts vooraleer ze worden toegelaten tot het programma. Wanneer een patiënt voldoet aan de in- en exclusie criteria en goedgekeurd wordt door de verantwoordelijke arts dan kan de patiënt worden behandeld. Volgend op de goedkeuring van de patiënt door de verantwoordelijke arts, wordt Enhertu ter beschikking gesteld van de patiënt via de apotheker en/of behandelende arts binnen maximaal 5 werkdagen.</p>
Verantwoordelijke	<p>Peggy Feyaerts Regulatory and Quality Affairs Manager Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A Boulevard de France 3-5 1420 Braine-l'Alleud Belgium +32 (0) 2 227 18 80 <a href="mailto:Peggy.Feyaerts@daiichi-sankyo.be">Peggy.Feyaerts@daiichi-sankyo.be</a></p> <p><u>Contact voor vragen over het programma:</u> Bionical Limited <a href="mailto:Patient.Access@bionical-emas.com">Patient.Access@bionical-emas.com</a></p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Patiënten worden behandeld met Enhertu in het ziekenhuis. Alle ongebruikte medicatie moet teruggezonden worden naar Bionical of zo snel als mogelijk vernietigd worden in een lokale, daartoe geschikte omgeving van zodra de patiënt niet meer deelneemt aan het medisch noodprogramma. De site moet via <a href="mailto:Patient.Access@Bionical-Emas.com">Patient.Access@Bionical-Emas.com</a> melden aan Bionical dat de patiënt niet meer deelneemt en goedkeuring vragen om de vials te vernietigen.</p> <p>De medicatie geleverd voor een individuele patiënt in kader van het medisch noodprogramma mag enkel voor die specifieke patiënt gebruikt worden.</p>

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen

De bijwerkingen bij patiënten die minstens 1 dosis Enhertu hebben ontvangen in de klinische studies zijn weergegeven in tabel 1. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens het MedDRA orgaanklassesysteem (SOC) en volgens frequentie. De frequentie-categoriën zijn gedefinieerd als: zeer frequent ( $\geq 1/10$ ), frequent ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), niet frequent ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), zeldzaam ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), zeer zeldzaam ( $< 1/10,000$ ), en ongekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare data). Binnen elke frequentie-categorie worden de bijwerkingen weergegeven volgens afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Orgaanklassesysteem/voorkeursterm of groepsnaam	Frequentie
<b>Infecties en besmettingen</b>	
Infectie bovenste luchtwegen <sup>a</sup>	Zeer frequent
<b>Bloed- en lymfevat-aandoeningen</b>	
Neutropenie <sup>b</sup>	Zeer frequent
Anemie <sup>c</sup>	Zeer frequent
Leukopenie <sup>d</sup>	Zeer frequent
Lymfopenie <sup>e</sup>	Zeer frequent
Trombocytopenie <sup>f</sup>	Zeer frequent
Febrile neutropenie	Frequent
<b>Metabolisme and voedingsaandoeningen</b>	
Hypokalemie	Zeer frequent
Verminderde eetlust	Zeer frequent
<b>Aandoeningen van het zenuwstelsel</b>	
Hoofdpijn <sup>g</sup>	Zeer frequent
Duizeligheid	Zeer frequent
<b>Oogaandoeningen</b>	
Droge ogen	Zeer frequent
<b>Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen</b>	
Interstitiële longziekte <sup>h</sup>	Zeer frequent
Dyspnee	Zeer frequent
Hoest	Zeer frequent
Epistaxis	Zeer frequent
<b>Gastrointestinale aandoeningen</b>	
Misselijkheid	Zeer frequent
Overgeven	Zeer frequent
Diarree	Zeer frequent
Buikpijn <sup>i</sup>	Zeer frequent
Constipatie	Zeer frequent
Stomatitis <sup>j</sup>	Zeer frequent

Dyspepsie	Zeer frequent
<b>Aandoeningen van de huid en onderhuids weefsel</b>	
Alopecia	Zeer frequent
Uitslag <sup>k</sup>	Zeer frequent
<b>Algemene aandoeningen en aandoeningen ter hoogte van de toedieningsplaats</b>	
Vermoeidheid <sup>l</sup>	Zeer frequent
<b>Onderzoeken</b>	
Verhoogd alanine aminotransferase	Zeer frequent
Verhoogd aspartaat aminotransferase	Zeer frequent
Verlaagde ejectionfractie <sup>m</sup>	Zeer frequent
<b>Letsel, vergiftiging en procedurefouten</b>	
Infusie-gerelateerde reacties <sup>n</sup>	Frequent
<p><sup>a</sup> Omvat influenza, influenza-achtige ziekte, en bovenste luchtweginfectie.</p> <p><sup>b</sup> Omvat neutropenie en verlaagde neutrofielentelling</p> <p><sup>c</sup> Omvat anemie, verlaagd hemoglobine, verlaagde rode bloedceltelling, , en verlaagd hematocriet.</p> <p><sup>d</sup> Omvat leukopenie en verlaagde witte bloedceltelling.</p> <p><sup>e</sup> Omvat lymfopenie en verlaagde lymfocytentelling.</p> <p><sup>f</sup> Omvat trombocytopenie en verlaagde bloedplaatjestelling.</p> <p><sup>g</sup> Omvat hoofdpijn, sinusitis en migraine.</p> <p><sup>h</sup> Interstitiële longziekte omvat aandoeningen die werden beoordeeld als ILD: pneumonitis, interstitiële longziekte, (acuut) respiratoir falen, georganiseerde longontsteking, longinfiltratie, lymfangitis, en alveolitis.</p> <p><sup>i</sup> Omvat abdominaal discomfort, gastrointestinale pijn, (lage/hoge) abdominale pijn.</p> <p><sup>j</sup> Omvat stomatitis, aftenzweer, mondzweer, erosie en blaasvorming van de orale mucosa.</p> <p><sup>k</sup> Omvat huiduitslag, puistachtige huiduitslag en maculopapuleuze huiduitslag.</p> <p><sup>l</sup> Omvat vermoeidheid en asthenie.</p> <p><sup>m</sup> Omvat labowaarden voor verminderd LVEF (n = 37) en/of voorkeurstermen voor verminderde ejectionfractie (n = 3), hartfalen (n = 1) en congestief hartfalen (n = 1).</p> <p><sup>n</sup> Gevallen van infusie-gerelateerde reacties waaronder infusie-gerelateerde reacties (n = 4), hypersensitiviteit (n = 1), en roodheid (n = 1).</p>	