Padcev

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Padcev 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Padcev 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Padcev 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 20 mg d'enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 30 mg d'enfortumab vedotin.

Après reconstitution, chaque mL de solution contient 10 mg d'enfortumab vedotin.

L'enfortumab vedotin est composé d'un anticorps de type IgG1 kappa entièrement humain, conjugué à un agent de perturbation des microtubules, la monométhylauristatine E (MMAE), via un agent de liaison sensible au clivage protéolytique, la maléimidocaproyle valine-citrulline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée, blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM)

Padcev, en association avec le pembrolizumab, en traitement néoadjuvant puis poursuivi après cystectomie radicale en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) résécable et inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.

Carcinome urothélial non résécable ou métastatique

Padcev, en association avec le pembrolizumab, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Padcev en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Padcev doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Il convient d'assurer un accès veineux adéquat avant de commencer le traitement (voir rubrique 4.4).

Posologie

Tableau 1. Dose recommandée d'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab*

Indication	**Dose recommandée d'enfortumab vedotin**	**Durée du traitement**
Traitement néoadjuvant et adjuvant de la tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM)	1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin (jusqu'à 125 mg maximum pour les patients ≥ 100 kg) les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours.	Patients inéligibles au cisplatine Traitement néoadjuvant : 3 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie empêchant une cystectomie radicale à visée curative ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable Traitement adjuvant : 6 cycles ou jusqu'à la récidive de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
Carcinome urothélial non résécable ou métastatique	1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin (jusqu'à 125 mg maximum pour les patients ≥ 100 kg) les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours.	Jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

* Les patients doivent recevoir le pembrolizumab après l'enfortumab vedotin lorsque ces deux médicaments sont administrés le même jour. Se référer au RCP du pembrolizumab pour plus d'informations sur la posologie du pembrolizumab.

Tableau 2. Dose recommandée d'enfortumab vedotin en monothérapie

Indication	Dose recommandée d’enfortumab vedotin	Durée du traitement
Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	1,25 mg/kg d’enfortumab vedotin (jusqu’à 125 mg maximum pour les patients ≥ 100 kg) les jours 1, 8 et 15 d’un cycle de 28 jours	Jusqu’à la progression de la maladie ou la survenue d’une toxicité inacceptable.

Tableau 3. Réduction de dose recommandée d’enfortumab vedotin en cas d’effets indésirables

Schéma de réduction de dose	Niveau de dose
Dose initiale	1,25 mg/kg jusqu'à 125 mg
Première réduction de dose	1,0 mg/kg jusqu'à 100 mg
Deuxième réduction de dose	0,75 mg/kg jusqu'à 75 mg
Troisième réduction de dose	0,5 mg/kg jusqu'à 50 mg

Modifications de dose

Tableau 4. Interruption, réduction et arrêt de l'administration des doses d'enfortumab vedotin

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de dose*
Réactions cutanées	Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) ou lésions bulleuses	Suspendre immédiatement le traitement et consulter un spécialiste.
	SSJ ou NET confirmé(e) ; grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêter définitivement.
	Grade 2 s'aggravant Grade 2 avec fièvre Grade 3	• Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1. • Envisager la consultation d'un spécialiste. • Reprendre à la même dose ou envisager une réduction de dose d'un palier (voir Tableau 3).
Hyperglycémie	Glycémie > 13,9 mmol/L (> 250 mg/dL)	• Suspendre jusqu'à l'amélioration de la glycémie élevée à ≤ 13,9 mmol/L (≤ 250 mg/dL). • Reprendre le traitement à la même dose.
Pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse (PID)	Grade 2	• Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1, puis reprendre à la même dose ou envisager une réduction de dose d'un palier (voir Tableau 3).
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement.
Neuropathie périphérique	Grade 2	• Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1. • À la première apparition, reprendre le traitement à la même dose. • En cas de réapparition, suspendre jusqu'à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un palier (voir Tableau 3).
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement.

*La toxicité a été classée selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 du National Cancer Institute (Institut national de cancérologie USA) (NCI-CTCAE v5.0), où le grade 1 correspond à léger, le grade 2 à modéré, le grade 3 à sévère et le grade 4 à menaçant la vie du patient.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Altération de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère [clairance de la créatinine (ClCr) > 60–90 mL/min], modérée (ClCr 30–60 mL/min) ou sévère (ClCr 15–<30 mL/min). L'enfortumab vedotin n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) (voir rubrique 5.2).

Altération de la fonction hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération légère de la fonction hépatique [bilirubine totale de 1 à 1,5 × limite supérieure de la normale (LSN) et indépendamment du taux d'ASAT, ou bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN]. L'enfortumab vedotin a été évalué chez un nombre limité de patients présentant une altération modérée et sévère de la fonction hépatique. La déficience hépatique devrait augmenter l'exposition systémique à la MMAE (la substance cytotoxique), par conséquent, les patients devront être étroitement surveillés pour déceler d'éventuels événements indésirables. En raison de la rareté des données chez les patients atteints de déficience hépatique modérée et sévère, aucune recommandation spécifique de dose ne peut être donnée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation d'enfortumab vedotin n'est pas justifiée dans la population pédiatrique pour l'indication de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ni pour celle de TVIM.

Mode d'administration

Padcev doit être administré par voie intraveineuse. La dose recommandée doit être administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. L'enfortumab vedotin ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus intraveineux.

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Réactions cutanées

Les réactions cutanées associées à l'enfortumab vedotin sont dues à la liaison d'enfortumab vedotin à la nectine-4 exprimée dans la peau. La fièvre ou les symptômes grippaux peuvent être le premier signe d'une réaction cutanée sévère et, en cas de survenue, les patients doivent rester en observation.

Des réactions cutanées légères à modérées, principalement des éruptions maculo-papuleuses, ont été rapportées avec l'enfortumab vedotin. Le taux d'incidence des réactions cutanées était plus élevé lorsque l'enfortumab vedotin était administré en association avec le pembrolizumab comparativement à l'enfortumab vedotin administré en monothérapie (voir rubrique 4.8). Des réactions cutanées indésirables sévères, dont des SSJ et des NET, d'issue fatale, sont également survenues chez des patients traités par enfortumab vedotin, principalement pendant le premier cycle de traitement.

Les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. En cas de réactions cutanées légères à modérées, un traitement approprié, tels que des corticostéroïdes topiques et des antihistaminiques peut être envisagé. En cas de suspicion de SSJ ou de NET, ou si des lésions bulleuses apparaissent, le traitement doit être immédiatement suspendu et le patient doit être orienté vers un spécialiste ; la confirmation histologique, pouvant nécessiter la réalisation de plusieurs biopsies, est essentielle pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, qui peuvent améliorer le pronostic. En cas de SSJ ou de NET confirmé, de réaction cutanée de grade 4 ou de réaction cutanée de grade 3 récurrente, le traitement par Padcev doit être définitivement arrêté. En cas de réactions cutanées de grade 2 s'aggravant, de grade 2 avec fièvre ou de grade 3, le traitement doit être suspendu jusqu'à régression de la réaction à un grade ≤ 1 et la consultation d'un spécialiste doit être envisagée. Le traitement peut être repris à la même dose ou à dose réduite (réduction d'un palier de dose) (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie inflammatoire/PID

Des pneumopathies inflammatoires/PID, sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale, sont survenues chez des patients traités par enfortumab vedotin. Le taux d'incidence des pneumopathies inflammatoires/PID, y compris les événements sévères, était plus élevé lorsque l'enfortumab vedotin était administré en association avec le pembrolizumab comparativement à l'enfortumab vedotin en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue de signes et symptômes évocateurs d'une pneumopathie inflammatoire/PID, tels que l'hypoxie, la toux, la dyspnée ou des infiltrats interstitiels sur les examens radiologiques. Des corticostéroïdes doivent être administrés en cas d'événements de grade ≥ 2 (par exemple, dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive).

Suspendre Padcev en cas de pneumopathie inflammatoire/PID de grade 2 et envisager une réduction de dose. Arrêter définitivement Padcev en cas de pneumopathie inflammatoire/PID de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.2).

Hyperglycémie

Des cas d'hyperglycémie et d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des événements d'issue fatale, sont survenus chez des patients traités par enfortumab vedotin, avec ou sans diabète préexistant (voir rubrique 4.8). L'hyperglycémie est survenue plus fréquemment chez les patients présentant une hyperglycémie préexistante ou un indice de masse corporelle élevé (≥ 30 kg/m^2). Les patients avec une HbA1c ≥ 8 % de base ont été exclus des études cliniques. La glycémie doit être surveillée avant l'administration du traitement et régulièrement jusqu'à la fin du traitement, comme indiqué cliniquement chez les patients atteints ou à risque de diabète ou d'hyperglycémie. Si la glycémie est > 13,9 mmol/L (> 250 mg/dL), Padcev doit être suspendu jusqu'à ce que la glycémie soit ≤ 13,9 mmol/L (≤ 250 mg/dL) et l'hyperglycémie traitée de manière appropriée (voir rubrique 4.2).

Infections graves

Des infections graves telles que le sepsis ou la pneumonie (comprenant des issues fatales) ont été rapportées chez les patients traités par Padcev. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement en cas de survenue de possibles infections graves.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique, principalement de neuropathie périphérique sensitive, ont été rapportés avec l'enfortumab vedotin, y compris des réactions de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une neuropathie périphérique préexistante de grade ≥ 2 ont été exclus des études cliniques. Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes d'une neuropathie périphérique, car ces patients peuvent nécessiter un report, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par enfortumab vedotin (voir Tableau 3). Padcev doit être définitivement interrompu en cas de neuropathie périphérique de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.2).

Affections oculaires

Des affections oculaires, principalement la sécheresse oculaire, sont survenues chez des patients traités par enfortumab vedotin (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute affection oculaire. Les larmes artificielles peuvent être utilisées en prévention de la sécheresse oculaire. Si les symptômes oculaires ne s'améliorent pas, voire s'aggravent, il convient d'orienter le patient vers un examen ophtalmologique.

Extravasation au site de perfusion

Des lésions des tissus mous et de la peau ont été observées après l'administration d'enfortumab vedotin lorsqu'une extravasation est survenue (voir rubrique 4.8). Il convient d'assurer un bon accès veineux avant de commencer l'administration de Padcev et de surveiller une éventuelle extravasation au site de perfusion pendant l'administration. En cas d'extravasation, arrêter la perfusion et surveiller les effets indésirables.

Toxicité embryo-fœtale et contraception

Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus (voir rubriques 4.6 et 5.3). Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer de réaliser un test de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par enfortumab vedotin, ainsi que d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois au moins après l'arrêt de celui-ci. Il est conseillé aux hommes traités avec enfortumab vedotin de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose de Padcev.

Kit d'information patient
Le prescripteur doit informer le patient des risques du traitement par Padcev, y compris en association avec le pembrolizumab. Le patient doit recevoir la notice et la carte patient à chaque prescription.

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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec l'enfortumab vedotin n'a été réalisée. L'administration concomitante d'enfortumab vedotin et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 (substrats) ne présente pas de risque cliniquement pertinent d'induire des interactions pharmacocinétiques (voir rubriques 5.2).

Effets d'autres médicaments sur l'enfortumab vedotin

Inhibiteurs, substrats ou inducteurs du CYP3A4

D'après un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK), l'utilisation concomitante d'enfortumab vedotin et de kétoconazole (inhibiteur de la P-gp et inhibiteur puissant du CYP3A) devrait augmenter l'exposition de la C_{max} de la MMAE non conjuguée et de l'ASC dans une moindre mesure, sans aucune modification de l'exposition à l'ADC (*antibody drug conjugate*). Il convient d'être prudent en cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A4. Les patients recevant un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole) doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite afin de détecter tout signe de toxicité.

La MMAE non conjuguée ne devrait pas modifier l'ASC des médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP3A4 (par ex. midazolam).

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. rifampicine, carbamazepine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) pourraient réduire l'exposition de la MMAE non conjuguée avec un effet modéré (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception des hommes et des femmes

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer dans les 7 jours précédant le début du traitement. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Il est conseillé aux hommes traités avec enfortumab vedotin de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose de Padcev.

Grossesse

Selon les résultats d'études effectuées chez l'animal, Padcev peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Des études sur le développement embryo-fœtal chez les rates ont montré que l'administration intraveineuse d'enfortumab vedotin a entraîné une réduction du nombre de fœtus viables, une diminution de la taille des portées ainsi qu'une augmentation des résorptions précoces (voir rubrique 5.3). Padcev n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Allaitement

On ignore si l'enfortumab vedotin est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Padcev et pendant au moins 6 mois après la dernière dose.

Fertilité

Chez le rat, l'administration de doses répétées d'enfortumab vedotin a entraîné une toxicité testiculaire et pourrait affecter la fertilité masculine. La MMAE possède des propriétés aneugéniques (voir rubrique 5.3). Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités avec ce médicament de faire congeler et conserver des échantillons de leur sperme avant le traitement. Il n'existe pas de données sur l'effet de Padcev sur la fertilité humaine.

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

Padcev n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab

Lorsque l'enfortumab vedotin est administré en association avec le pembrolizumab, se référer au RCP du pembrolizumab avant l'instauration du traitement.

Tumeur de la vessie infiltrant le muscle

La sécurité de l'enfortumab vedotin a été évaluée en association avec le pembrolizumab chez 167 patients ayant reçu au moins une dose d'enfortumab vedotin de 1,25 mg/kg en association avec le pembrolizumab dans une étude de phase 3 (EV-303) (voir Tableau 5). Les patients ont été exposés à l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab pour une durée médiane de 6,3 mois (intervalle : 0,03 à 19,7 mois). La durée médiane d'exposition à l'enfortumab vedotin seul était de 5,5 mois (intervalle : 0,03 à 14,1 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab ont été les suivants : prurit (47,3 %), alopécie (34,7 %), diarrhée (34,1 %), fatigue (32,3 %), anémie (30,5 %), diminution de l'appétit (28,1 %), dysgueusie (28,1 %), nausées (25,7 %), éruption cutanée (25,1 %), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (24 %), perte de poids (19,8 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (19,2 %), éruption maculo-papuleuse (16,2 %), sécheresse cutanée (15 %), hypothyroïdie (14,4 %), neuropathie périphérique sensitive (13,8 %), hyperglycémie (12,6 %) et neuropathie périphérique (10,2 %).

L'effet indésirable grave le plus fréquent (≥ 2 %) était la diarrhée (2,4 %). Quarante-et-un pour cent des patients ont arrêté définitivement l'enfortumab vedotin en raison d'effets indésirables ; l'effet indésirable le plus fréquent (≥ 2 %) entraînant un arrêt du traitement était la neuropathie périphérique sensitive (2,4 %).

Des effets indésirables entraînant une interruption du traitement par l'enfortumab vedotin sont survenus chez 44 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant une interruption du traitement étaient la diarrhée (4,2 %), l'éruption cutanée (4,2 %), la neutropénie (3,6 %), la fatigue (3 %), l'hyperglycémie (3 %) et le prurit (2,4 %).

Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose d'enfortumab vedotin sont survenus chez 17 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant une réduction de la dose étaient l'éruption cutanée (2,4 %) et la perte de poids (2,4 %).

Carcinome urothélial non résécable ou métastatique

La sécurité de l'enfortumab vedotin a été évaluée en association avec le pembrolizumab chez 564 patients ayant reçu au moins une dose d'enfortumab vedotin de 1,25 mg/kg en association avec le pembrolizumab dans une étude de phase 2 (EV-103) et une étude de phase 3 (EV-302) (voir Tableau 5). Les patients ont été exposés à l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab pour une durée médiane de 9,4 mois (intervalle : 0,3 à 34,4 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab ont été les suivants : neuropathie périphérique sensitive (53,4 %), prurit (41,1 %), fatigue (40,4 %), diarrhée (39,2 %), alopécie (38,5 %), éruption maculo-papuleuse (36 %), perte de poids (36 %), diminution de l'appétit (33,9 %), nausées (28,4 %), anémie (25,7 %), dysgueusie (24,3 %), sécheresse cutanée (18,1 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (16,8 %), hyperglycémie (16,7 %), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (15,4 %), sécheresse oculaire (14,4 %), vomissement (13,3 %), éruption maculeuse (11,3 %), hypothyroïdie (10,5 %) et neutropénie (10,1 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) ont été la diarrhée (3 %) et la pneumopathie inflammatoire (2,3 %). Trente-six pour cent des patients ont arrêté définitivement l'enfortumab vedotin en raison d'effets indésirables ; les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant un arrêt du traitement ont été la neuropathie périphérique sensitive (12,2 %) et l'éruption maculo-papuleuse (2 %).

Des effets indésirables entraînant une interruption du traitement par l'enfortumab vedotin sont survenus chez 72 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant une interruption du traitement ont été la neuropathie périphérique sensitive (17 %), l'éruption maculo-papuleuse (6,9 %), la diarrhée (4,8 %), la fatigue (3,7 %), la pneumopathie inflammatoire (3,7 %), l'hyperglycémie (3,4 %), la neutropénie (3,2 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (3 %), le prurit (2,3 %) et l'anémie (2 %).

Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose d'enfortumab vedotin sont survenus chez 42,4 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant une réduction de la dose ont été la neuropathie périphérique sensitive (9,9 %), l'éruption maculo-papuleuse (6,4 %), la fatigue (3,2 %), la diarrhée (2,3 %) et la neutropénie (2,1 %).

Enfortumab vedotin en monothérapie

La sécurité de l'enfortumab vedotin en monothérapie a été évaluée chez 793 patients ayant reçu au moins une dose d'enfortumab vedotin de 1,25 mg/kg dans deux études de phase 1 (EV-101 et EV-102), trois études de phase 2 (EV-103, EV-201 et EV-203) et une étude de phase 3 (EV-301) (voir Tableau 5). Les patients étaient exposés à l'enfortumab vedotin pour une durée médiane de 4,7 mois (intervalle : 0,3 à 55,7 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'enfortumab vedotin ont été les suivants : alopécie (47,7 %), diminution de l'appétit (47,2 %), fatigue (46,8 %), diarrhée (39,1 %), neuropathie périphérique sensitive (38,5 %), nausée (37,8 %), prurit (33,4 %), dysgueusie (30,4 %), anémie (29,1 %), perte de poids (25,2 %), éruption maculo-papuleuse (23,6 %), sécheresse cutanée (21,8 %), vomissement (18,7 %), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (17 %), hyperglycémie (14,9 %), sécheresse oculaire (12,7 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (12,7 %) et éruption cutanée (11,6 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) ont été la diarrhée (2,1 %) et l'hyperglycémie (2,1 %). Vingt-et-un pour cent des patients ont arrêté définitivement l'enfortumab vedotin en raison d'effets indésirables ; l'effet indésirable le plus fréquent (≥ 2 %) entraînant un arrêt définitif du traitement était la neuropathie périphérique sensitive (4,8 %). Des effets indésirables entraînant une interruption du traitement sont survenus chez 62 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant une interruption du traitement étaient la neuropathie périphérique sensitive (14,8 %), la fatigue (7,4 %), l'éruption maculo-papuleuse (4 %), l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (3,4 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (3,2 %), l'anémie (3,2 %), l'hyperglycémie (3,2 %), la diminution du nombre de neutrophiles (3 %), la diarrhée (2,8 %), l'éruption cutanée (2,4 %) et la neuropathie périphérique motrice (2,1 %). Trente-huit pour cent des patients ont présenté un effet indésirable nécessitant une réduction de la dose ; les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant une réduction de la dose étaient la neuropathie périphérique sensitive (10,3 %), la fatigue (5,3 %), l'éruption maculo-papuleuse (4,2 %) et la diminution de l'appétit (2,1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques de l'enfortumab vedotin administré en monothérapie ou en association avec le pembrolizumab ou rapportés lors de l'utilisation post-commercialisation de l'enfortumab vedotin sont répertoriés dans cette rubrique par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (la fréquence 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.

Tableau 5. Effets indésirables chez les patients traités par l'enfortumab vedotin

Fréquence	**Monothérapie**	**En association avec le pembrolizumab**
Infections et infestations		
Fréquent	Sepsis, pneumonie	Sepsis, pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Anémie	Anémie
Fréquent	Thrombocytopénie	Thrombocytopénie
Fréquence indéterminée[1]	Neutropénie, neutropénie fébrile, diminution du nombre de neutrophiles	Neutropénie, neutropénie fébrile, diminution du nombre de neutrophiles
Affections endocriniennes		
Très fréquent		Hypothyroïdie

Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	Hyperglycémie, diminution de l'appétit	Hyperglycémie, diminution de l'appétit
Fréquence indéterminée[1]	Acidocétose diabétique	Acidocétose diabétique
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Neuropathie périphérique sensitive, dysgueusie	Neuropathie périphérique sensitive, dysgueusie
Fréquent	Neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitivo-motrice, paresthésie, hypoesthésie, troubles de la démarche, faiblesse musculaire	Neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitivo-motrice, paresthésie, hypoesthésie, troubles de la démarche, faiblesse musculaire, neurotoxicité
Peu fréquent	Polyneuropathie démyélinisante, polyneuropathie, neurotoxicité, dysfonction motrice, dysesthésie, atrophie musculaire, névralgie, paralysie du nerf sciatique poplité externe, déficit sensoriel, sensation de brûlure de la peau, sensation de brûlure	Dysesthésie, polyneuropathie, myasthénie grave, névralgie, paralysie du nerf sciatique poplité externe, sensation de brûlure de la peau
Affections oculaires		
Très fréquent	Sécheresse oculaire	Sécheresse oculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire/PID[2]	Pneumopathie inflammatoire/PID[2]
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhée, vomissement, nausées	Diarrhée, vomissement, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie, prurit, éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, sécheresse cutanée	Alopécie, prurit, éruption maculo-papuleuse, sécheresse cutanée
Fréquent	Éruption d'origine médicamenteuse, exfoliation cutanée, conjonctivite, dermatite bulleuse, cloque, stomatite, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, eczéma, érythème, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse	Éruption cutanée, exfoliation cutanée, conjonctivite, dermatite bulleuse, cloque, stomatite, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, eczéma, érythème, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse, dermatite
Peu fréquent	Dermatite exfoliative généralisée, érythème polymorphe, éruption avec exfoliation, pemphigoïde, éruption maculo-vésiculeuse, dermatite, dermatite allergique, dermatite de contact, intertrigo, irritation cutanée, dermatite de stase, bulle hémorragique	Éruption d'origine médicamenteuse, dermatite exfoliative généralisée, érythème polymorphe, éruption avec exfoliation, pemphigoïde, dermatite allergique, dermatite de contact, intertrigo, irritation cutanée, dermatite de stase
Fréquence indéterminée[1]	Nécrolyse épidermique toxique, hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, troubles de la pigmentation, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique, exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament	Nécrolyse épidermique toxique, hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, troubles de la pigmentation, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique, exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Peu fréquent		Myosite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue	Fatigue
Fréquent	Extravasation au site de perfusion	Extravasation au site de perfusion
Investigations		
Très fréquent	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, perte de poids	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, perte de poids

Fréquent		Augmentation du taux de lipase
Lésions, intoxications et complication d'interventions		
Fréquent	Réactions liées à la perfusion	Réactions liées à la perfusion

[1]Issus de l'expérience post-commercialisation mondiale.
[2]Inclut : syndrome de détresse respiratoire aiguë, maladie pulmonaire auto-immune, maladie pulmonaire à médiation immunitaire, pneumopathie interstitielle diffuse, opacité pulmonaire, pneumonie organisée, pneumopathie inflammatoire, fibrose pulmonaire, toxicité pulmonaire, sarcoïdose pulmonaire et sarcoïdose.

Description de certains effets indésirables

Immunogénicité

Un total de 159 patients a fait l'objet de test d'immunogénicité à l'enfortumab vedotin après l'administration d'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab pour le traitement de la TVIM ; 3 patients ont été confirmés positifs à l'inclusion aux anticorps anti-médicaments (AMA), et chez les patients qui étaient négatifs à l'inclusion (n = 156), 2 patients (1,3 %) étaient positifs après l'inclusion.

Un total de 490 patients a fait l'objet de test d'immunogénicité à l'enfortumab vedotin après l'administration d'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab pour le traitement du carcinome urothélial non résécable ou métastatique ; 24 patients ont été confirmés positifs à l'inclusion aux AMA, et chez les patients qui étaient négatifs à l'inclusion (n = 466), 14 patients (3 %) étaient positifs après l'inclusion.

Un total de 697 patients a fait l'objet de test d'immunogénicité à l'enfortumab vedotin 1,25 mg/kg en monothérapie ; 16 patients ont été confirmés positifs à l'inclusion aux anticorps anti-médicaments (AMA), et chez les patients qui étaient négatifs à l'inclusion (n = 681), 24 patients (3,5 %) étaient positifs après l'inclusion.

L'incidence de formation d'anticorps anti-enfortumab vedotin apparus sous traitement a été cohérente lorsqu'elle était évaluée après l'administration d'enfortumab vedotin en monothérapie et en association avec le pembrolizumab.

En raison du nombre limité de patients présentant des anticorps dirigés contre Padcev, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne un effet potentiel de l'immunogénicité sur l'efficacité, la sécurité ou la pharmacocinétique.

Réactions cutanées

Dans les études cliniques portant sur l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab, des réactions cutanées sont survenues chez 89 % (648) des 731 patients, et, dans la majorité des cas, il s'agissait d'une éruption maculo-papuleuse, d'une éruption maculeuse, d'une éruption cutanée et d'une éruption papuleuse. Des réactions cutanées sévères (grade 3 ou 4) sont survenues chez 19 % (135) des patients (Grade 3 : 17%, Grade 4 : 2%). Un évènement d'issue fatale de nécrolyse épidermique toxique est survenu chez un patient. Le délai médian d'apparition des réactions cutanées sévères était de 1,6 mois (intervalle : 0,1 à 17,2 mois). Parmi les patients qui ont présenté des réactions cutanées et pour lesquels des données concernant la résolution de l'événement étaient disponibles (n = 496), la résolution complète des réactions cutanées a été rapportée chez 76 % des patients, une amélioration partielle a été rapportée chez 16 % des patients et aucune amélioration lors de la dernière évaluation n'a été rapportée chez 8 % des patients. Parmi les 24 % de patients qui présentaient des réactions cutanées résiduelles lors de la dernière évaluation, 25 % ont présenté des événements de grade ≥ 2.

Dans les études cliniques de l'enfortumab vedotin en monothérapie, des réactions cutanées sont survenues chez 57 % (452) des 793 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Des réactions cutanées sévères (grade 3 ou 4) sont survenues chez 14 % (108) des patients, et, dans la majorité des cas, il s'agissait d'éruption maculo-papuleuse, de stomatite, d'éruption érythémateuse, d'éruption d'origine médicamenteuse. Le délai médian d'apparition des réactions cutanées sévères était de 0,7 mois (intervalle : 0,1 à 8,2 mois). Des réactions cutanées graves sont survenues chez 4,3 % (34) des patients. Parmi les patients qui ont présenté des réactions cutanées et pour lesquels des données concernant la résolution de l'événement étaient disponibles (n = 366), la résolution complète des réactions cutanées a été rapportée chez 61 % des patients, une amélioration partielle a été rapportée chez 24 % des patients et aucune amélioration lors de la dernière évaluation n'a été rapportée chez 15 % des patients. Parmi les 39 % de patients qui présentaient des réactions cutanées résiduelles lors de la dernière évaluation, 38 % ont présenté des événements de grade ≥ 2.
Pneumopathie inflammatoire/PID

Dans les études cliniques portant sur l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab, une pneumopathie inflammatoire/PID est survenue chez 9,4% (69) des 731 patients. Une pneumopathie/PID sévère (grade 3 ou 4) est survenue chez 20 patients (grade 3 : 2,3 % et grade 4 : 0,4 %). La pneumopathie inflammatoire/PID a entraîné l'arrêt de l'enfortumab vedotin chez 2,1 % des patients. Trois patients ont présenté un événement de pneumopathie inflammatoire/PID d'issue fatale. Le délai médian de survenue d'une pneumopathie inflammatoire/PID, quel que soit le grade, était de 4,1 mois (intervalle : 0,3 à 26,2 mois).

Dans les études cliniques de l'enfortumab vedotin en monothérapie, une pneumopathie inflammatoire/PID est survenue chez 3,3% (26) des 793 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Moins de 1 % des patients ont présenté une pneumopathie inflammatoire sévère (grade 3 ou 4)/PID sévère (grade 3 : 0,5 %, grade 4 : 0,3 %). La pneumopathie inflammatoire/PID a conduit à l'arrêt du traitement par enfortumab vedotin chez 0,5 % des patients. Aucun décès n'est survenu à la suite d'une pneumopathie inflammatoire/PID. Le délai médian d'apparition d'une pneumopathie inflammatoire/PID, quel que soit le grade, était de 2,7 mois (intervalle : 0,6 à 6,0 mois) et la durée médiane de la pneumopathie inflammatoire/PID était de 1,6 mois (intervalle : 0,1 à 43,0 mois). Sur les 26 patients ayant présenté une pneumopathie inflammatoire/PID, les symptômes ont été résolus pour 8 (30,8 %) d'entre eux.

Hyperglycémie

Dans les études cliniques de l'enfortumab vedotin en monothérapie, une hyperglycémie (glycémie > 13,9 mmol/L) est survenue chez 17 % (133) des 793 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Des événements graves d'hyperglycémie sont survenus chez 2,5 % des patients, 7 % des patients ont développé une hyperglycémie sévère (grade 3 ou 4) et 0,3% des patients ont présenté des évènements d'issue fatale, parmi lesquels un cas d'hyperglycémie et un cas d'acidocétose diabétique. L'incidence de l'hyperglycémie de grade 3-4 a augmenté de manière constante chez les

patients avec un indice de masse corporelle plus élevé ainsi que chez les patients présentant une hémoglobine A1c plus élevée à l'inclusion (HbA1c). Le délai médian de survenue de l'hyperglycémie était de 0,5 mois (intervalle : 0 à 20,3 mois). Parmi les patients qui ont présenté une hyperglycémie et pour lesquels des données concernant la résolution de l'événement étaient disponibles (n = 106), la résolution de l'hyperglycémie a été rapportée chez 66 % des patients, une amélioration partielle a été rapportée chez 19 % des patients et aucune amélioration lors de la dernière évaluation n'a été rapportée chez 15 % des patients. Parmi les 34 % de patients ayant présenté une hyperglycémie résiduelle lors de la dernière évaluation, 64 % ont présenté des événements de grade ≥ 2.

Neuropathie périphérique

Dans les études cliniques de l'enfortumab vedotin en monothérapie, une neuropathie périphérique est survenue chez 53 % (422) des 793 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Cinq pour cent des patients ont présenté une neuropathie périphérique sévère (grade 3 ou 4), incluant des manifestations sensitives et motrices. Le délai médian de survenue d'une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 était de 5 mois (intervalle : 0,1 à 20,2 mois). Parmi les patients qui ont présenté une neuropathie et pour lesquels des données concernant la résolution de l'événement étaient disponibles (n = 340), la résolution de la neuropathie a été rapportée chez 14 % des patients, une amélioration partielle a été rapportée chez 46 % des patients et aucune amélioration lors de la dernière évaluation n'a été rapportée chez 41 % des patients. Parmi les 86 % de patients qui avaient une neuropathie résiduelle lors de la dernière évaluation, 51 % ont présenté des événements de grade ≥ 2.

Affections oculaires

Dans les études cliniques de l'enfortumab vedotin en monothérapie, 30 % des patients ont présenté une sécheresse oculaire pendant le traitement par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Le traitement a été interrompu chez 1,5 % des patients et 0,1 % des patients ont définitivement arrêté le traitement en raison d'une sécheresse oculaire. Une sécheresse oculaire sévère (grade 3) est survenue uniquement chez 3 patients (0,4 %). Le délai médian de survenue de la sécheresse oculaire était de 1,7 mois (intervalle : 0 à 30,6 mois).

Populations particulières

Personnes âgées

L'enfortumab vedotin, en association avec le pembrolizumab a été évalué chez 202 patients âgés de moins de 65 ans et chez 529 patients âgés de 65 ans et plus. En général, la fréquence des évènements indésirables était plus élevée chez les patients âgés de ≥ 65 ans que chez les patients âgés de < 65 ans, en particulier pour les évènements indésirables graves (58,8 % et 40,1 %, respectivement) et les évènements de grade ≥ 3 (79,8 % et 65,3 %, respectivement).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage d'enfortumab vedotin. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout effet indésirable, et un traitement symptomatique doit être administré, si nécessaire, en tenant compte de la demi-vie de 3,6 jours (ADC) et de 2,6 jours (MMAE).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01FX13

Mécanisme d'action

L'enfortumab vedotin est un conjugué anticorps-médicament (ADC) ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Il comprend un anticorps de type IgG1 kappa entièrement humain, conjugué à l'agent de perturbation des microtubules MMAE, via un agent de liaison sensible au clivage protéolytique, la maléimidocaproyle valine-citrulline. Les données non cliniques suggèrent que l'activité anticancéreuse de l'enfortumab vedotin résulte de la liaison de l'ADC aux cellules exprimant la nectine-4, suivie par l'internalisation du

complexe ADC-nectine-4, et la libération de la MMAE par clivage protéolytique. La libération de la MMAE déstabilise le réseau de microtubules au sein de la cellule, entraînant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire, la mort cellulaire par apoptose et la mort cellulaire immunogène. La MMAE libérée par les cellules ciblées par l'enfortumab vedotin peut se diffuser dans les cellules voisines à faible expression de nectine-4, causant ainsi la mort cellulaire. L'association de l'enfortumab vedotin avec des inhibiteurs du PD-1 entraîne une amélioration de l'activité antitumorale, cohérente avec les mécanismes complémentaires de cytotoxicité cellulaire induite par la MMAE et d'induction de la mort cellulaire immunogène, ainsi que la régulation à la hausse de la fonction immunitaire par l'inhibition du PD-1.

Électrophysiologie cardiaque

À la dose recommandée de 1,25 mg/kg, l'enfortumab vedotin n'a pas prolongé l'intervalle QTc moyen jusqu'à un degré cliniquement pertinent d'après les données d'ECG d'une étude menée chez des patients atteints de carcinome urothélial avancé.

Efficacité et sécurité cliniques

Enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab

Traitement néoadjuvant et adjuvant des patients atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle inéligibles au cisplatine

EV-303 (KEYNOTE-905)

L'efficacité de Padcev en association avec le pembrolizumab en traitement néoadjuvant puis poursuivi après cystectomie radicale (CR) en traitement adjuvant a été évaluée dans l'étude EV-303 (KEYNOTE-905), une étude de phase 3 en ouvert, randomisée, multicentrique, menée auprès de patients ayant reçu l'enfortumab vedotin et le pembrolizumab en traitement néoadjuvant et adjuvant comparativement à une CR et un curage ganglionnaire lymphatique pelvien (CGLP). Les principaux critères d'éligibilité étaient une TVIM de stades cT2-T4aN0M0 ou cT1-T4aN1M0 non précédemment traitée chez des patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine ou l'ayant refusée et éligibles à une CR et un CGLP, indépendamment du statut PD-L1. Les patients atteints d'une maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique dans les 2 ans précédant le traitement ou atteints d'une maladie nécessitant une immunosuppression étaient inéligibles.

Les patients ont été randomisés 1:1:1 pour recevoir l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab en traitement néoadjuvant et adjuvant, le pembrolizumab en monothérapie en traitement néoadjuvant et adjuvant ou une CR et un CGLP seuls. Le test d'hypothèse a été mis à jour afin de prioriser la comparaison entre le bras recevant l'association enfortumab vedotin et pembrolizumab et celui traité uniquement par une CR et un CGLP afin d'évaluer la survie sans événement (SSE) ; par conséquent, la randomisation dans le bras recevant le pembrolizumab en monothérapie a été arrêtée prématurément. L'évaluation de l'efficacité était basée sur la comparaison entre les bras de traitement suivants :

- Enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab (n = 170) : traitement néoadjuvant par 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes les jours 1 et 8, et traitement néoadjuvant par 200 mg de pembrolizumab pendant 30 minutes le jour 1 tous les cycles de 3 semaines (21 jours) pendant 3 cycles. Après la CR et le CGLP, traitement adjuvant par 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin pendant 30 minutes les jours 1 et 8 tous les cycles de 3 semaines (21 jours) pendant 6 cycles, et traitement adjuvant par 200 mg de pembrolizumab pendant 30 minutes le jour 1 tous les cycles de 3 semaines (21 jours) pendant 14 cycles.
- CR et CGLP seuls (n = 174).

Le traitement a été poursuivi jusqu'à son terme, la progression de la maladie empêchant une CR et un CGLP, la non réalisation ou le refus de CR et de CGLP, la récidive de la maladie en phase adjuvante ou la survenue d'une toxicité inacceptable. L'évaluation du stade de la tumeur a été effectuée à l'inclusion, dans les 5 semaines avant la CR et le CGLP et 6 semaines après la chirurgie. À la suite de la CR et du CGLP, l'évaluation du stade de la tumeur était effectuée toutes les 12 semaines pendant 2 ans, puis toutes les 24 semaines. La randomisation était stratifiée en fonction du stade de la tumeur (T2N0 versus T3/T4aN0 versus T1-T4aN1), de l'éligibilité au cisplatine (inéligible au cisplatine versus éligible au cisplatine mais l'ayant refusé) et de la zone géographique (États-Unis versus Union européenne versus reste du monde).

L'âge médian était de 73 ans (intervalle : 46 à 87 ans) ; 78 % des patients étaient de sexe masculin et 78 % de type caucasien. Les patients présentaient à l'inclusion un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0-1 (86 %) ou 2 (14 %). Quarante-sept pour cent des patients avaient un CPS ≥ 10 et 52 % un CPS < 10. Dix-huit pour cent avaient une tumeur T2N0, 77 % T3/T4aN0 et 5 % T1-T4aN1. Quarante-et-un pour cent des patients avaient une valeur de clairance de la créatinine à l'inclusion ≥ 60 mL/min, 59 % avaient une valeur comprise entre < 60 mL/min et ≥ 30 mL/min et 0,3 % avaient une valeur < 30 mL/min, respectivement. Quatre-vingt-onze pour cent des patients avaient une histologie de carcinome urothélial, 4 % présentaient un carcinome urothélial à différenciation épidermoïde, 3 % présentaient un carcinome urothélial à différentiation glandulaire et 2 % un carcinome urothélial avec d'autres variants histologiques.

Dans la population générale, 149 patients (88 %) du bras recevant l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab et 156 patients (90 %) du bras traité par CR et CGLP seuls ont subi une CR et un CGLP. Parmi les patients recevant l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab, 100 patients ont commencé un traitement adjuvant et 43 patients ont terminé tous les cycles de traitement prévus.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans événement (SSE) évaluée par une revue centralisée indépendante en aveugle (BICR). Les critères d'efficacité secondaires étaient la survie globale (SG) et le taux de réponse complète pathologique (RCp) évalués par une revue pathologique centralisée indépendante en aveugle (BIPR).

L'étude a montré des améliorations statistiquement significatives de la SSE, de la SG et de la RCp chez les patients recevant l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab en traitement néoadjuvant et adjuvant comparativement à la CR et au CGLP seuls. Le temps de suivi médian pour l'étude était de 18,5 mois (intervalle : 0,6 à 53,7 mois).

Le Tableau 6 et les Figures 1 et 2 résument les résultats d'efficacité de l'étude EV-303.

Tableau 6. Résultats d'efficacité de l'étude EV-303

Critère	Padcev + pembrolizumab n =170	CR + CGLP seuls n = 174
Survie sans événement[a]		
Nombre (%) de patients avec événements	48 (28,2)	95 (54,6)
Médiane en mois (IC à 95 %)[b]	NA (37,3 ; NA)	15,7 (10,3 ; 20,5)
Hazard ratio[c] (IC à 95 %)	0,40 (0,28 ; 0,57)	
Valeur p unilatérale[d]	< 0,0001	
Survie globale		
Nombre (%) de patients avec événements	38 (22,4)	68 (39,1)
Médiane en mois (IC à 95 %)[b]	NA (NA ; NA)	41,7 (31,8 ; NA)
Hazard ratio[c] (IC à 95 %)	0,50 (0,33 ; 0,74)	
Valeur p unilatérale[d]	0,0002	
Réponse complète pathologique		
Nombre de patients avec RCp	97	15
Taux de RCp (%) (IC à 95 %)	57,1 (49,3 ; 64,6)	8,6 (4,9 ; 13,8)
Estimation de la différence entre les traitements (%) (IC à 95 %)[e]	48,3 (39,5 ; 56,5)	
Valeur p unilatérale[e]	< 0,000001	

NA = non atteint(e).

. La survie sans événement est définie comme la période entre la randomisation jusqu'à la survenue d'un des événements suivants : Progression de la maladie confirmée par radiographie empêchant une chirurgie à visée curative telle qu'évaluée par le BICR avant la CR + CGLP ; Impossibilité de subir une chirurgie pour les participants présentant une maladie résiduelle avec envahissement musculaire et toute maladie confirmée par radiographie ; Maladie résiduelle massive au moment de la chirurgie (le chirurgien est incapable de procéder à une chirurgie à visée curative en raison d'une tumeur non résécable ou de la découverte d'une nouvelle maladie métastatique) ; Récidive locale ou distante après la CR + CGLP confirmée par TDM ou IRM par le BICR et/ou par une biopsie (si la biopsie n'est pas envisageable pour des raisons de sécurité du participant, la TDM/l'IRM seule sera suffisante) ; Décès peu importe la cause.

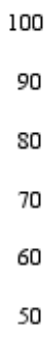
. Sur la base des estimations de la méthode Kaplan-Meier.

. Sur la base du modèle de régression stratifié de Cox avec la méthode d'Efron de gestion des ex æquo avec le traitement comme covariable.

. Sur la base d'un test du log-rank stratifié.

. Sur la base de la méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen.

Figure 1. Courbe de survie sans événement de Kaplan Meier, EV-303



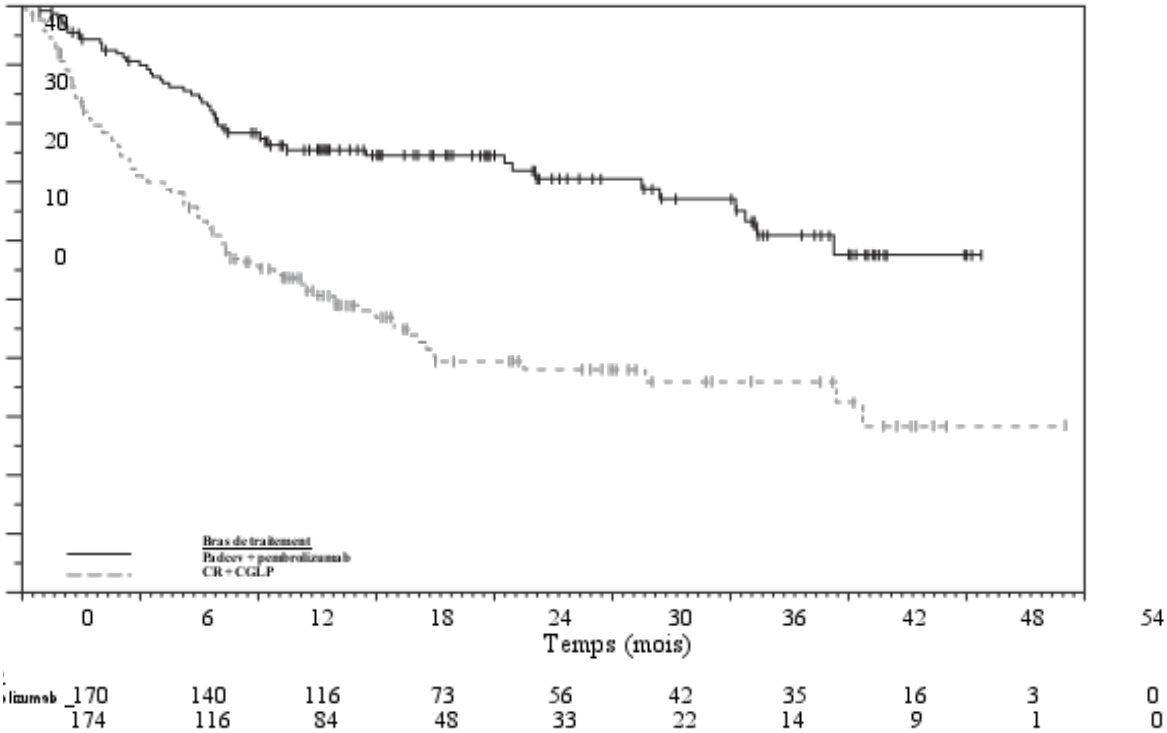
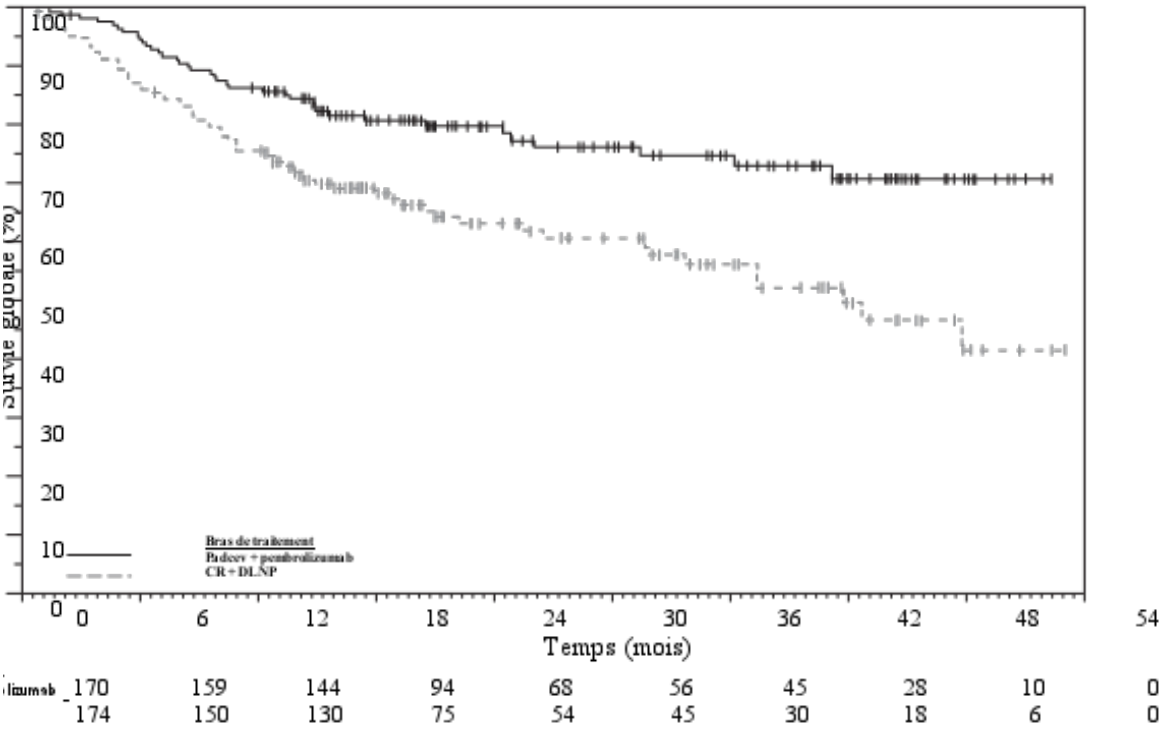


Figure 2. Courbe de survie globale de Kaplan Meier, EV-303



Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non traité auparavant

EV-302 (KEYNOTE-A39)
L'efficacité de Padcev en association avec le pembrolizumab a été évaluée dans l'étude EV-302 (KEYNOTE-A39), une étude de phase 3 en ouvert, randomisée, multicentrique, ayant recruté 886 patients atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour une maladie localement avancée ou métastatique. Les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante après une cystectomie étaient inclus dans l'étude si la progression était survenue plus de 12 mois après la fin du traitement. Les patients étaient considérés comme inéligibles au cisplatine s'ils répondaient à au moins un des critères suivants : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 59 mL/min, indice de performance ECOG ≥ 2, perte auditive de grade ≥ 2 ou insuffisance cardiaque de classe III selon la classification de la New York Heart Association (NYHA).

Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab (bras A) ou la gemcitabine et une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) (bras B). Les patients du bras A ont reçu l'enfortumab vedotin 1,25 mg/kg en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours suivi du pembrolizumab 200 mg au jour 1 d'un cycle de 21 jours environ 30 minutes après avoir reçu l'enfortumab vedotin. Les patients du bras B ont reçu la gemcitabine 1 000 mg/m^2 administrée aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours avec le cisplatine 70 mg/m^2 ou le carboplatine (ASC = 4,5 ou 5 mg/mL/min selon les recommandations locales) administré au jour 1 d'un cycle de 21 jours. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable, ou l'atteinte du nombre maximum de cycles de traitement (chimiothérapie, 6 cycles ; pembrolizumab, 35 cycles ; enfortumab vedotin, pas de maximum défini).

Les patients randomisés dans le bras gemcitabine et chimiothérapie à base de sels de platine pouvaient recevoir une immunothérapie d'entretien (p.

ex. avelumab). La randomisation était stratifiée en fonction de l'éligibilité au cisplatine (éligible vs inéligible), de l'expression de PD-L1 (CPS ≥ 10 vs CPS < 10) et de la présence de métastases hépatiques (présence versus absence). La mesure d'expression de PD-L1 était basée sur le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Les patients ont été exclus de l'étude s'ils présentaient des métastases actives au niveau du SNC, une neuropathie sensorielle ou motrice ≥ grade 2, un diabète non contrôlé défini par un taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) ≥ 8 % ou HbA1c ≥ 7 % avec des symptômes de diabète associés, une maladie autoimmune ou une pathologie nécessitant une immunosuppression, une pneumopathie inflammatoire ou d'autres formes de pneumopathie interstitielle diffuse.

L'âge médian était de 69 ans (intervalle : 22 à 91 ans) ; 77 % des patients étaient de sexe masculin ; et la plupart était d'origine ethnique blanche (67 %) ou asiatique (22 %). Les patients présentaient à l'inclusion un indice de performance ECOG de 0 (49 %), 1 (47 %) ou 2 (3 %). Quarante-sept pour cent des patients avaient à l'inclusion un taux d'HbA1c documenté < 5,7 %. À l'inclusion, 95 % des patients avaient un carcinome urothélial métastatique et 5 % des patients avaient un carcinome urothélial non résécable. Soixante-douze pour cent des patients présentaient à l'inclusion des métastases viscérales, dont 22 % des métastases hépatiques. Chez 85 % des patients, l'histologie évoquait un carcinome urothélial, 6 % présentaient un carcinome urothélial mixte à différenciation épidermoïde et 2 % présentaient un carcinome urothélial mixte avec d'autres variants histologiques. Quarante-six pour cent des patients étaient inéligibles au cisplatine et 54 % étaient éligibles au cisplatine au moment de la randomisation. Sur les 877 patients testés disposant d'échantillons de tissu permettant l'évaluation de l'expression de PD-L1, 58 % présentaient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et 42 % des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS < 10. Le temps de suivi médian était de 17,3 mois (intervalle : 0,3 à 37,2 mois).

Les principaux critères d'efficacité étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), telles qu'évalués par le BICR selon les critères RECIST v1.1. Les critères d'efficacité secondaires incluaient le taux de réponse objective (TRO) tel qu'évalué par le BICR selon les critères RECIST v1.1.

L'étude a montré des améliorations statistiquement significatives de la SG, de la SSP et du TRO chez les patients randomisés pour recevoir l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab en comparaison à la gemcitabine et la chimiothérapie à base de sels de platine.

Le Tableau 7 et les Figures 3 et 4 résument les résultats d'efficacité de l'étude EV-302.

Tableau 7. Résultats d'efficacité pour l'étude EV-302

Critère	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabine +sels de platine n = 444
Survie globale		
Nombre (%) de patients avec événement	133 (30,1)	226 (50,9)
Médiane en mois (IC à 95 %)[a]	31,5 (25,4 ; -)	16,1 (13,9 ; 18,3)
Hazard ratio[b] (IC à 95 %)	0,468 (0,376 ; 0,582)	
Valeur *p* bilatérale[c]	< 0,00001	
Survie sans progression[d]		
Nombre (%) de patients avec événement	223 (50,5)	307 (69,1)
Médiane en mois (IC à 95 %)[a]	12,5 (10,4 ; 16,6)	6,3 (6,2 ; 6,5)
Hazard ratio[b] (IC à 95 %)	0,450 (0,377 ; 0,538)	
Valeur *p* bilatérale[c]	< 0,00001	
Taux de réponse objective (RC + RP)[d,f]		
TRO confirmé (%) (IC à 95 %)[e]	67,7 (63,1 ; 72,1)	44,4 (39,7 ; 49,2)
Valeur *p* bilatérale[g]	< 0,00001	
Durée de réponse[d,f]		
Médiane en mois (IC à 95 %)[a]	NA (20,2 ; -)	7,0 (6,2 ; 10,2)

NR = non atteint(e).

. Sur la base de la méthode de transformation log-log complémentaire (Collett, 1994).

. Sur la base d'un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur du bras enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab.

. Sur la base d'un test du log-rank stratifié.

. Évalué(e) par le BICR selon les critères RECIST v1.1.

. Sur la base de la Clopper-Pearson method (Clopper 1934).

. Inclut uniquement les patients avec une maladie mesurable à l'inclusion (n = 437 pour l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab, n = 441 pour la gemcitabine plus sels de platine). La durée de réponse a été estimée pour les répondants.

. Sur la base d'un test de Cochran Mantel Haenszel avec ajustement sur les facteurs de stratification expression de PD-L1, éligibilité au cisplatine et métastases hépatiques.

Figure 3. Courbe de survie globale de Kaplan Meier, EV-302



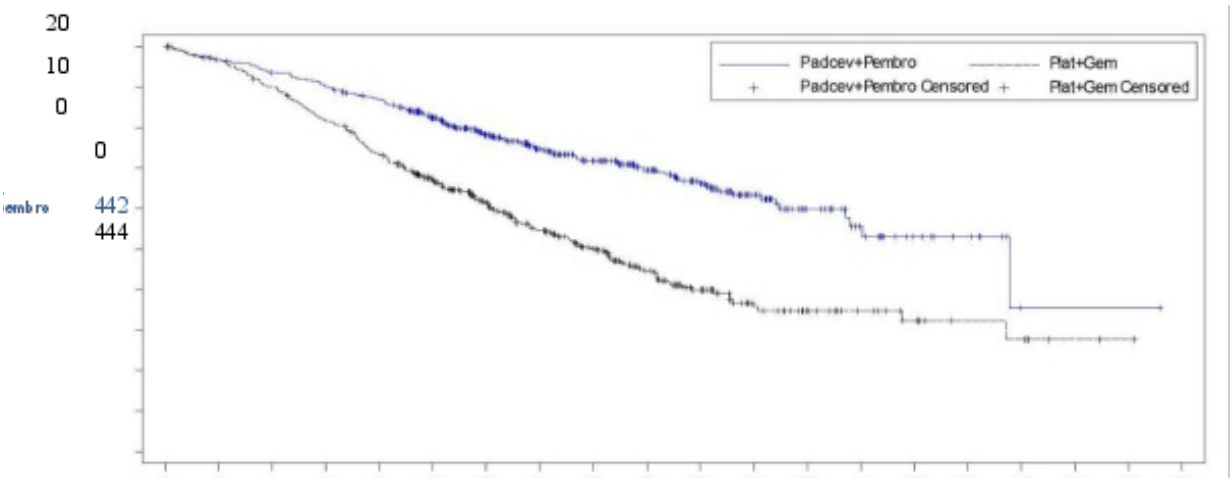
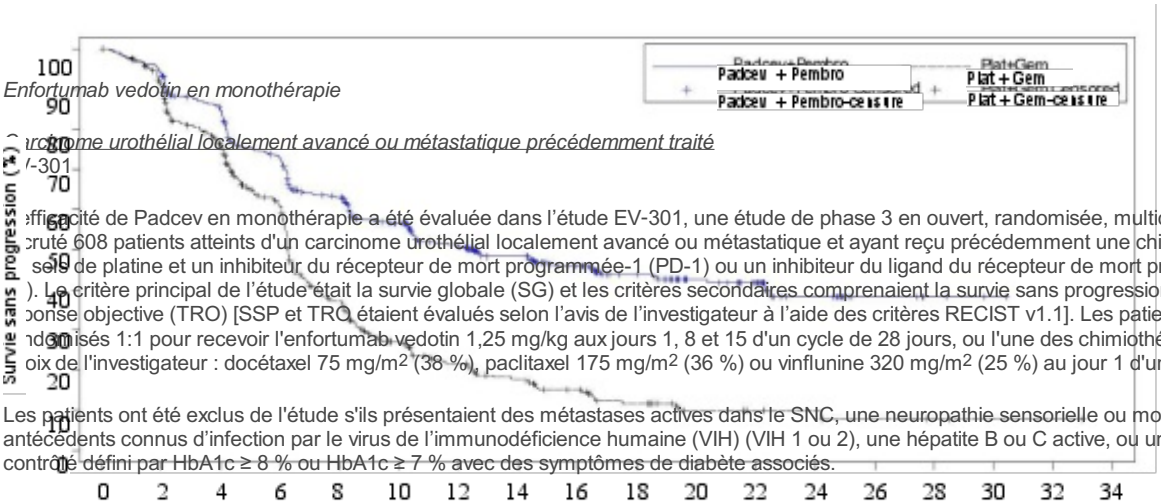


Figure 4. Courbe de survie sans progression de Kaplan Meier, EV-302



Enfortumab vedotin en monothérapie

…rcinome urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traité

…/-301

…efficacité de Padcev en monothérapie a été évaluée dans l'étude EV-301, une étude de phase 3 en ouvert, randomisée, multicentrique, ayant …cruté 608 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base … sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-…). Le critère principal de l'étude était la survie globale (SG) et les critères secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP) et le taux de …ponse objective (TRO) [SSP et TRO étaient évalués selon l'avis de l'investigateur à l'aide des critères RECIST v1.1]. Les patients ont été …ndomisés 1:1 pour recevoir l'enfortumab vedotin 1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, ou l'une des chimiothérapies suivantes, au …oix de l'investigateur : docétaxel 75 mg/m^2 (38 %), paclitaxel 175 mg/m^2 (36 %) ou vinflunine 320 mg/m^2 (25 %) au jour 1 d'un cycle de 21 jours.

Les patients ont été exclus de l'étude s'ils présentaient des métastases actives dans le SNC, une neuropathie sensorielle ou motrice ≥ grade 2, des antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (VIH 1 ou 2), une hépatite B ou C active, ou un diabète non contrôlé défini par HbA1c ≥ 8 % ou HbA1c ≥ 7 % avec des symptômes de diabète associés.

L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 30 à 88 ans), 77 % des patients étaient de sexe masculin, et la plupart était d'origine ethnique blanche (52 %) ou asiatique (33 %). Tous les patients présentaient à l'inclusion un indice de performance ECOG de 0 (40 %) ou 1 (60 %). Quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) des patients avaient une maladie métastatique et 5 % avaient une maladie localement avancée. Quatre-vingts pour cent des patients présentaient des métastases viscérales, dont 31 % des métastases hépatiques. Chez soixante-seize pour cent des patients, l'histologie évoquait un carcinome urothélial/carcinome à cellules transitionnelles (CCT), 14 % présentaient un carcinome urothélial mixte et environ 10 % avait d'autres variants histologiques. Soixante-seize patients (13 %) avaient reçu ≥ 3 lignes de traitement systémique antérieur. Cinquante-deux pour cent des patients (314) avaient reçu au préalable un inhibiteur de PD-1, 47 % (284) un inhibiteur de PD-L1, et 1 % (9) avait reçu à la fois des inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1. Seuls 18 % des patients (111) ont présenté une réponse au traitement antérieur par inhibiteur de PD-1 ou PD-L1. Soixante-trois pour cent des patients (383) avaient reçu un traitement antérieur à base de cisplatine, 26 % (159) avaient reçu un traitement antérieur à base de carboplatine et 11 % (65) avaient reçu un traitement à la fois à base de cisplatine et de carboplatine.

Le Tableau 8 résume les résultats d'efficacité de l'étude EV-301, après un temps de suivi médian de 11,1 mois (IC à 95% : 10,6 à 11,6).

Tableau 8. Résultats d'efficacité pour l'étude EV-301

Critère	Padcev n = 301	Chimiothérapie n = 307
Survie globale		
Nombre (%) de patients avec événements	134 (44,5)	167 (54,4)
Médiane en mois (IC à 95 %)	12,9 (10,6 ; 15,2)	9,0 (8,1 ; 10,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,702 (0,556 ; 0,886)	
Valeur *p* unilatérale	0,00142[a]	
Survie sans progression[b]		
Nombre (%) de patients avec événements	201 (66,8)	231 (75,2)
Médiane en mois (IC à 95 %)	5,6 (5,3 ; 5,8)	3,7 (3,5 ; 3,9)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,615 (0,505 ; 0,748)	
Valeur *p* unilatérale	< 0,00001[c]	
Taux de réponse objective (RC + RP)[b]		
TRO (%) (IC à 95 %)	40,6 (35,0 ; 46,5)	17,9 (13,7 ; 22,8)
Valeur *p* unilatérale	< 0,001[d]	
Taux de réponse complète (%)	4,9	2,7
Taux de réponse partielle (%)	35,8	15,2
Durée de réponse des répondants		
Médiane en mois (IC à 95 %)	7,4 (5,6 ; 9,5)	8,1 (5,7 ; 9,6)

. Seuil d'efficacité prédéterminé = 0,00679, unilatéral (ajusté selon les 301 décès observés).

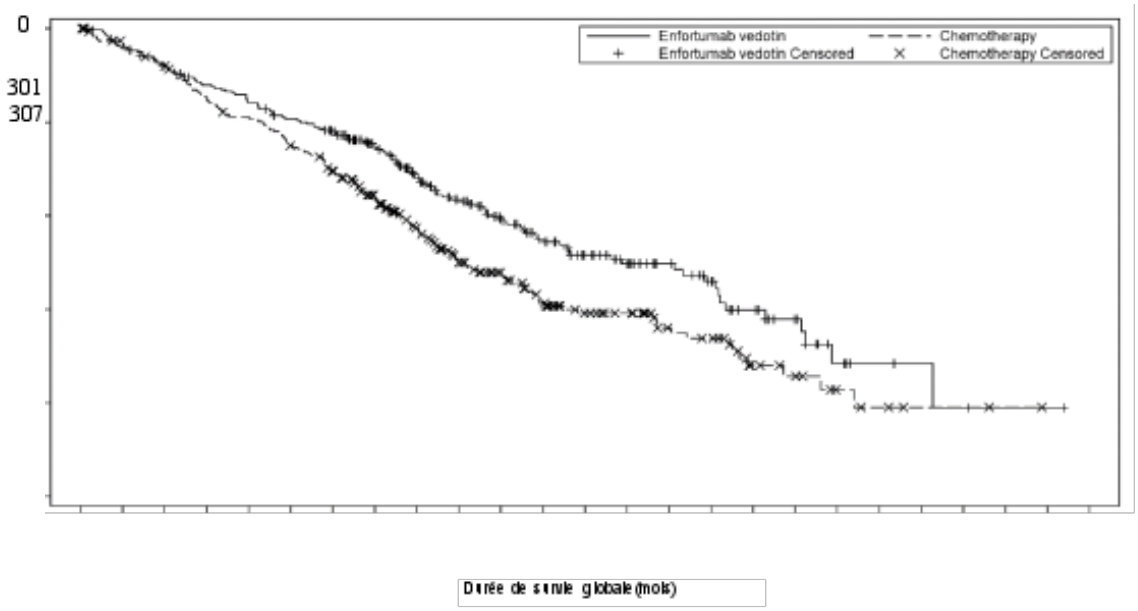
. Évaluation par l'investigateur à l'aide des critères RECIST v1.1.

. Seuil d'efficacité prédéterminé = 0,02189, unilatéral (ajusté pour les 432 évènements de SSP1 observés).

. Seuil d'efficacité prédéterminé = 0,025, unilatéral (ajusté selon la fraction d'information de 100 %).

Figure 5. Courbe de survie globale de Kaplan Meier, EV-301





Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

L'estimation moyenne du volume de distribution à l'état d'équilibre de l'ADC était de 12,8 L après l'administration de 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin. *In vitro*, la liaison de la MMAE non conjuguée aux protéines plasmatiques humaines était comprise entre 68 % et 82 %. La MMAE non conjuguée n'est pas susceptible de déplacer ou d'être déplacée par des médicaments fortement liés aux protéines. Des études *in vitro* indiquent que la MMAE non conjuguée est un substrat de la glycoprotéine P.

Biotransformation

Une petite fraction de MMAE non conjuguée libérée par l'enfortumab vedotin est métabolisée. Des données *in vitro* indiquent que le métabolisme de la MMAE non conjuguée se produit principalement via oxydation par CYP3A4.

Élimination

La clairance moyenne de l'ADC et de la MMAE non conjuguée chez les patients était respectivement de 0,11 L/h et 2,11 L/h. L'élimination de l'ADC suivait une diminution multi-exponentielle avec une demi-vie de 3,6 jours.
L'élimination de la MMAE non conjuguée s'est avérée limitée par son taux de libération de l'enfortumab vedotin. L'élimination de la MMAE non conjuguée suivait une diminution multi-exponentielle avec une demi-vie de 2,6 jours.

Excrétion

L'excrétion de la MMAE non conjuguée s'effectue principalement dans les fèces et, dans une plus faible proportion, dans l'urine. Après une dose unique d'un autre ADC contenant de la MMAE non conjuguée, près de 24 % de la MMAE non conjuguée totale administrée a été retrouvée dans les fèces et l'urine sous forme de MMAE non conjuguée inchangée pendant une période d'une semaine. La majeure partie de MMAE non conjuguée récupérée a été excrétée dans les fèces (72 %). Un profil d'excrétion similaire est attendu pour la MMAE non conjuguée après administration d'enfortumab vedotin.

Populations particulières

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique au sein de la population indique que l'âge [intervalle : 24 à 90 ans ; 60 % (450/748) > 65 ans, 19 % (143/748) > 75 ans] n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'enfortumab vedotin.

Ethnie et sexe

Sur la base de l'analyse de pharmacocinétique au sein de la population, l'ethnie [69 % (519/748) de patients blancs, 21 % (158/748) de patients asiatiques, 1 % (10/748) de patients noirs et 8 % (61/748) d'autre ethnie ou d'ethnie inconnue] et le sexe [73 % (544/748) d'hommes] n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'enfortumab vedotin.

Altération de la fonction rénale

La pharmacocinétique de l'ADC et de la MMAE non conjuguée a été évaluée après administration de 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin chez les patients présentant une altération légère (ClCr > 60–90 mL/min), modérée (ClCr 30-60 mL/min) et sévère (ClCr 15–<30 mL/min) de la fonction

rénale. Aucune différence significative de l'exposition ASC de l'ADC ou de la MMAE non conjuguée n'a été observée chez les patients présentant une altération légère, modérée ou sévère de la fonction rénale par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale. L'enfortumab vedotin n'a pas été évalué chez des patients atteints de maladie rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

Altération de la fonction hépatique

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique au sein de la population utilisant les données des études cliniques chez des patients atteints de carcinome urothélial métastatique, aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'exposition de l'ADC, et une augmentation de 37 % et de 16 % des concentrations moyennes de la MMAE non conjuguée a été notée chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, respectivement, précédemment traité et non précédemment traité, présentant une altération légère de la fonction hépatique (bilirubine totale de 1 à 1,5 × LSN et ASAT indépendamment du taux d'ASAT ou bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN) par rapport aux patients dont la fonction hépatique était normale. L'enfortumab vedotin n'a été étudié que chez un nombre limité de patients présentant une altération modérée (n = 5) ou sévère de la fonction hépatique (n = 1). L'effet de l'altération modérée ou sévère de la fonction hépatique (bilirubine totale > 1,5 × LSN et indépendamment du taux d'ASAT) ou de la transplantation hépatique sur la pharmacocinétique de l'ADC ou de la MMAE non conjuguée n'est pas connu.

Prédictions du modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie

L'utilisation concomitante d'enfortumab vedotin et de kétoconazole (inhibiteur de la P-gp et inhibiteur puissant du CYP3A) devrait augmenter la C_{max} de la MMAE non conjuguée, et l'exposition à l'ASC dans une moindre mesure, sans aucune modification de l'exposition à l'ADC.

L'utilisation concomitante d'enfortumab vedotin et de rifampicine (inducteur de la P-gp et inducteur puissant du CYP3A) devrait diminuer la C_{max} de la MMAE non conjuguée et l'exposition à l'ASC avec un effet modéré, sans aucune modification de l'exposition à l'ADC. Il se peut que l'impact total de rifampicine sur la C_{max} de la MMAE non conjuguée soit sous-estimé dans le modèle PBPK.

L'utilisation concomitante d'enfortumab vedotin ne devrait pas modifier l'exposition au midazolam (un substrat du CYP3A sensible). Des études *in vitro* utilisant des microsomes de foie humain indiquent que la MMAE non conjuguée inhibe le CYP3A4/5, mais pas d'autres isoformes du CYP450. La MMAE non conjuguée n'a pas induit d'enzymes majeures du CYP450 dans les hépatocytes humains.

Études in vitro

Des études *in vitro* indiquent que la MMAE non conjuguée est un substrat et non un inhibiteur du transporteur d'efflux de la glycoprotéine P (P-gp). Des études *in vitro* ont déterminé que la MMAE non conjuguée n'était pas un substrat de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), de la protéine 2 de multi-résistance aux médicaments (MRP2), du polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 ou 1B3 (OATP1B1 ou OATP1B3), du transporteur de cations organiques 2 (OCT2) ou du transporteur d'anions organiques 1 ou 3 (OAT1 ou OAT3). La MMAE non conjuguée n'est pas un inhibiteur de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), de la P-gp, de la BCRP, de la MRP2, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de génotoxicité ont montré que la MMAE n'avait pas de potentiel génotoxique décelable dans un test de mutation inverse sur bactéries (test d'Ames) ou dans un test de mutation génique *in vitro* sur cellules de lymphome de souris L5178Y TK+/-. La MMAE induit des aberrations chromosomiques dans le test des micronoyaux chez le rat, ce qui est cohérent avec l'action pharmacologique des agents de perturbation des microtubules.

Des lésions cutanées ont été observées dans les études à doses répétées menées chez le rat (4 semaines et 13 semaines) et chez le singe (4 semaines). Les altérations cutanées étaient entièrement réversibles à la fin d'une période de récupération de 6 semaines.

L'hyperglycémie rapportée dans les études cliniques n'a pas été constatée dans les études de toxicité chez le rat et le singe, et aucune anomalie histopathologique n'a été mise en évidence au niveau du pancréas dans les deux espèces.

Une toxicité fœtale (taille de portée réduite ou perte totale de la portée) a été observée et la diminution de la taille des portées s'est traduite par une augmentation des résorptions précoces. Le poids corporel fœtal moyen des fœtus survivants à la dose de 2 mg/kg était réduit par rapport à celui du groupe témoin.

Les variations squelettiques fœtales associées à l'enfortumab vedotin ont été considérées comme des retards du développement. Une dose de 2 mg/kg (approximativement similaire à l'exposition à la dose recommandée chez l'homme) a entraîné une toxicité maternelle, une létalité embryo-fœtale et des malformations structurelles comprenant gastroschisis, malrotation du membre postérieur, absence de patte antérieure, mal positionnement des organes internes et fusion de l'arc cervical. En outre, des anomalies squelettiques (sternèbres asymétriques, fusionnés, incomplètement ossifiés et difformes, arc cervical difforme et ossification unilatérale de la cage thoracique) ainsi qu'une diminution du poids du foetus ont été observées.

La toxicité testiculaire observée uniquement chez le rat était en partie réversible à la fin d'une période de récupération de 24 semaines.

Aucune étude de sécurité préclinique dédiée n'a été conduite avec l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Solution reconstituée dans le flacon

D'un point de vue microbiologique, après reconstitution, la solution du (des) flacon(s) doit être ajoutée immédiatement à la poche de perfusion. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation des flacons reconstitués sont de la responsabilité de l'utilisateur, mais ne devraient pas dépasser 24 heures au réfrigérateur à une température comprise entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler.

Solution diluée dans la poche de perfusion

D'un point de vue microbiologique, après dilution dans la poche de perfusion, la solution diluée doit être administrée immédiatement au patient. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation de la solution diluée sont de la responsabilité de l'utilisateur, mais ne devraient pas dépasser 16 heures au réfrigérateur à une température comprise entre 2°C et 8°C, temps de perfusion compris. Ne pas congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons non ouverts

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

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

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Flacon de Padcev 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre de type I, de 10 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle gris, fermeture en aluminium de 20 mm avec bague verte et capuchon vert. Chaque boîte contient 1 flacon.

Flacon de Padcev 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre de type I, de 10 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle gris, fermeture en aluminium de 20 mm avec bague argentée et capuchon jaune. Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la préparation et l'administration

Reconstitution dans le flacon unidose

1. Suivre les procédures relatives à la manipulation et à l'élimination adéquates des médicaments anticancéreux.
2. Utiliser une technique aseptique appropriée pour la reconstitution et la préparation des solutions d'administration.
3. Calculer la dose recommandée en fonction du poids du patient afin de déterminer le nombre et le dosage (20 mg ou 30 mg) de flacons nécessaires.
4. Reconstituer chaque flacon comme suit et, si possible, diriger le jet d'eau stérile pour préparation injectable le long des parois du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée :
   a. Flacon de 20 mg : ajouter 2,3 mL d'eau stérile pour préparation injectable, afin d'obtenir une solution d'enfortumab vedotin à 10 mg/mL.
   b. Flacon de 30 mg : ajouter 3,3 mL d'eau stérile pour préparation injectable, afin d'obtenir une solution d'enfortumab vedotin à 10 mg/mL.
5. Remuer délicatement chaque flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. Laissez le(s) flacon(s) reconstitué(s) reposer pendant au moins 1 minute jusqu'à disparition des bulles. Ne pas secouer le flacon. Ne pas exposer à la lumière directe du soleil.
6. Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et exempte de particules visibles. Jeter tout flacon présentant des particules visibles ou une décoloration.

Dilution dans la poche de perfusion

7. Prélever la quantité de dose calculée de solution reconstituée du ou des flacon(s) et la transférer dans une poche de perfusion.
8. Diluer l'enfortumab vedotin avec soit du D-glucose 50 mg/mL (5 %), du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de Ringer lactate injectable. La taille de la poche de perfusion doit permettre d'utiliser suffisamment de diluant pour obtenir une concentration finale de 0,3 mg/mL à 4 mg/mL d'enfortumab vedotin.

La solution diluée d'enfortumab vedotin est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse composées de polychlorure de vinyle (PVC), d'éthylène-acétate de vinyle, de polyoléfine comme le polypropylène (PP) ou avec les bouteilles pour perfusion IV composées de polyéthylène (PE), de polytéréphtalate d'éthylène glycolisé, avec les kits de perfusion composés de PVC et de plastifiant phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) ou trimellitate de tris(2-éthylhexyle) (TOTM), de PE, ainsi qu'avec les membranes filtrantes (taille des pores : 0,2 à 1,2 µm) composées de polyéthersulfone, polyfluorure de vinylidène ou esters de cellulose mixtes.

9. Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer la poche. Ne pas exposer à la lumière directe du soleil.
10. Avant utilisation, inspecter visuellement la poche de perfusion pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la poche de perfusion en cas de présence de particules ou d'une décoloration.
11. Jeter toute quantité non utilisée restant dans les flacons unidoses.

Administration

12. Administrer en 30 minutes en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Aucune incompatibilité n'a été observée pour la solution reconstituée avec le dispositif de transfert à système fermé composé d'acrylonitrile butadiène styrène (ABS), d'acrylique, de charbon activé, d'éthylène-propylène-diène monomère, d'ABS méthacrylate, de polycarbonate, de polyisoprène, de polyoxyméthylène, de PP, de silicone, d'acier inoxydable et d'élastomère thermoplastique.

13. Ne pas coadministrer d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.
14. L'utilisation de filtres en ligne ou de filtres de seringue (taille des pores : 0,2 à 1,2 µm, matériaux recommandés : polyéthersulfone, difluorure de polyvinylidène, esters de cellulose mixtes) est recommandée pendant l'administration.

Elimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1615/001
EU/1/21/1615/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

19/06/2026
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.