

ANNEXE I

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

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.

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

En monothérapie, la dose recommandée d'enfortumab vedotin est de 1,25 mg/kg (jusqu'à 125 mg maximum pour les patients ≥ 100 kg) administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes aux 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.

En association avec le pembrolizumab, la dose recommandée d'enfortumab vedotin est de 1,25 mg/kg (jusqu'à 125 mg maximum pour les patients ≥ 100 kg) administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1 et 8 d'un cycle toutes les 3 semaines (21 jours), jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. La dose recommandée de pembrolizumab est de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Les patients doivent recevoir le pembrolizumab après l'enfortumab vedotin lorsqu'ils sont administrés le même jour. Se référer au RCP du pembrolizumab pour les informations posologiques supplémentaires de pembrolizumab.

Tableau 1. Réduction de dose recommandée d'enfortumab vedotin en cas d'effets indésirables

	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 2. Interruption, réduction et arrêt de l'administration des doses d'enfortumab vedotin chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 1).
Hyperglycémie	Glycémie > 13,9 mmol/L (> 250 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre jusqu'à l'amélioration de la glycémie élevée à $\leq 13,9$ mmol/L (≤ 250 mg/dL). • Reprendre le traitement à la même dose.
Pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse (PID)	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1, puis reprendre à la même dose ou envisager une réduction de dose d'un palier (voir Tableau 1).
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement.
Neuropathie périphérique	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • 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 1).
	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 $1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) et indépendamment du taux d'ASAT, ou bilirubine totale \leq 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.

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 ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Les patients avec une HbA1c $\geq 8 \%$ 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 $> 13,9 \text{ mmol/L}$ ($> 250 \text{ mg/dL}$), Padcev doit être suspendu jusqu'à ce que la glycémie soit $\leq 13,9 \text{ mmol/L}$ ($\leq 250 \text{ mg/dL}$) 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 1). 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, carbamazépine, 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 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 3). 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 : alopecie (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 %).

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'initiation du traitement.

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 3). 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 %), alopecie (38,5 %), éruption maculo-papuleuse (36 %), perte de poids (36 %), diminution de l'appétit (33,9 %), nausée (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 étaient 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 %).

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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; 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 3. Effets indésirables chez les patients traités par l'enfortumab vedotin

	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 motrice, neuropathie périphérique sensitivo-motrice, paresthésie, hypoesthésie, troubles de la démarche, faiblesse musculaire
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	Neurotoxicité, dysesthésie, 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		
Très fréquent		Pneumopathie inflammatoire/PID ²
Fréquent	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, éruption maculeuse
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 papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse, érythème polymorphe, 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, éruption avec exfoliation, pemphigoïde, 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		
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

¹Issus de l'expérience post-commercialisation mondiale.

²Inclut : 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 et sarcoïdose.

Description de certains effets indésirables

Immunogénicité

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.

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 ; 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. 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 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 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 .

Dans les études cliniques de l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab, des réactions cutanées sont survenues chez 70 % (392) des 564 patients, et, dans la majorité des cas, il s'agissait d'éruption maculo-papuleuse, d'éruption maculeuse et d'éruption papuleuse. Des réactions cutanées sévères (grade 3 ou 4) sont survenues chez 17 % (97) des patients (grade 3 : 16 %, grade 4 : 1 %). Le délai médian d'apparition des réactions cutanées sévères était de 1,7 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 = 391), la résolution de l'événement a été rapportée chez 59 % des patients, une amélioration partielle a été rapportée chez 30 % des patients et aucune amélioration lors de la dernière évaluation n'a été rapportée chez 10 % des patients. Parmi les 41 % de patients qui avaient des réactions cutanées résiduelles lors de la dernière évaluation, 27% ont présenté des événements de grade ≥ 2 .

Pneumopathie inflammatoire/PID

Dans les études cliniques de l'enfortumab vedotin en monothérapie, une pneumopathie inflammatoire/PID est survenue chez 26 patients (3,3 %) 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.

Dans les études cliniques de l'enfortumab vedotin en association avec le pembrolizumab, une pneumopathie inflammatoire/PID est survenue chez 58 patients (10,3 %) des 564 patients. Une pneumopathie inflammatoire/PID sévère (grade 3 ou 4) est survenue chez 20 patients (grade 3 : 3,0 %, grade 4 : 0,5 %). Une pneumopathie inflammatoire/PID a entraîné l'arrêt de l'enfortumab vedotin chez 2,1 % des patients. Deux 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 mois (intervalle : 0,3 à 26,2 mois).

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 événements 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).

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).

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 173 patients âgés de moins de 65 ans et chez 391 patients âgés de 65 ans et plus. En général, la fréquence des événements indésirables était plus élevée chez les patients âgés de ≥ 65 ans que chez les patients âgés de < 65 ans, en particulier pour les événements indésirables graves (56,3 % et 35,3 %, respectivement) et les événements de grade ≥ 3 (80,3 % et 64,2 %, respectivement), comme cela a été observé dans le bras comparateur chimiothérapie.

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** – [voir Annexe V](#).

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

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 (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 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/m² administrée aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours avec le cisplatine 70 mg/m² 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 \geq 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 \geq grade 2, un diabète non contrôlé défini par un taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) \geq 8 % ou HbA1c \geq 7 % avec des symptômes de diabète associés, une maladie auto-immune 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 \geq 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'évaluées 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 4, les Figures 1 et 2 résument les résultats d'efficacité de l'étude EV-302.

Tableau 4. Résultats d'efficacité pour l'étude EV-302

Tableau 4. 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 1. Courbe de survie globale de Kaplan Meier, EV-302

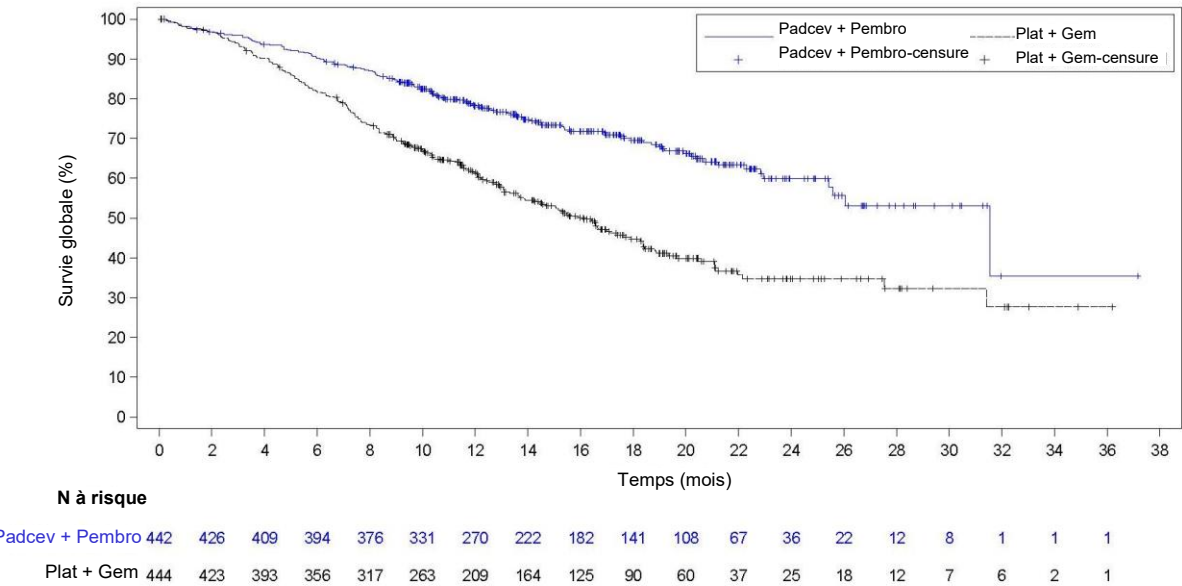
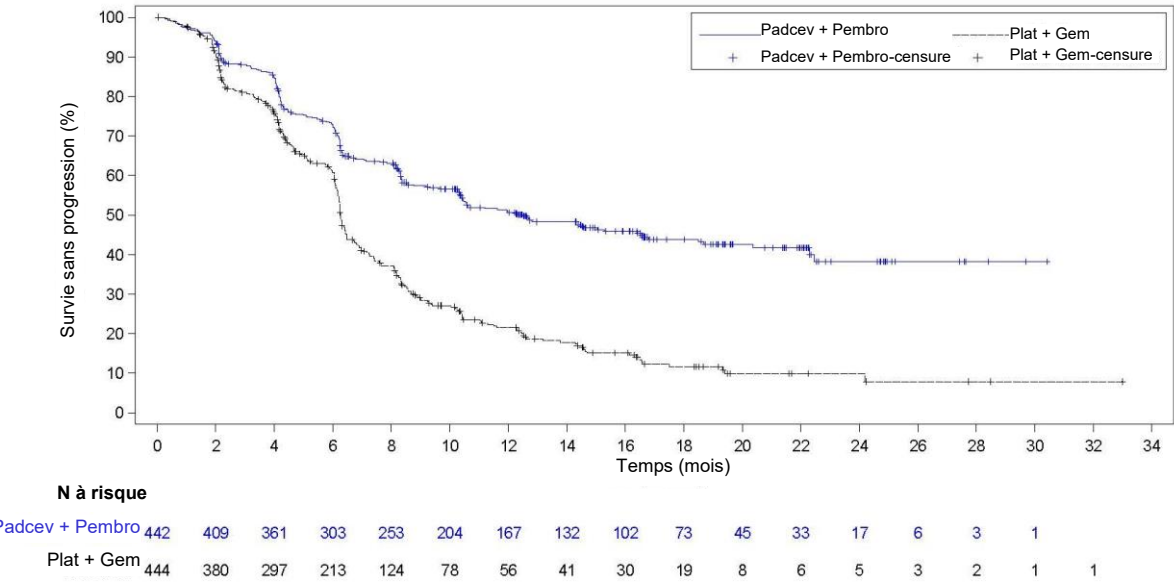


Figure 2. Courbe de survie sans progression de Kaplan Meier, EV-302



Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traité

EV-301

L'efficacité de Padcev en monothérapie a été évaluée dans l'étude EV-301, une étude de phase 3 en ouvert, randomisée, multicentrique, ayant recruté 608 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de 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-L1). 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 réponse 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 randomisés 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 choix de l'investigateur : docétaxel 75 mg/m² (38 %), paclitaxel 175 mg/m² (36 %) ou vinflunine 320 mg/m² (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 \geq 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 \geq 8 % ou HbA1c \geq 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 \geq 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 5 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 5. Résultats d'efficacité pour l'étude EV-301

Critère	Padcev n = 301	Chimiothérapie n = 307
Survie globale		
Nombre (%) de patients avec événement	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*	
Survie sans progression [†]		
Nombre (%) de patients avec événement	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 [‡]	
Taux de réponse objective (RC + RP) [†]		
TRO (%) (IC à 95 %)	40,6 (35,0 ; 46,5)	17,9 (13,7 ; 22,8)
Valeur p unilatérale	< 0,001 [§]	
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)

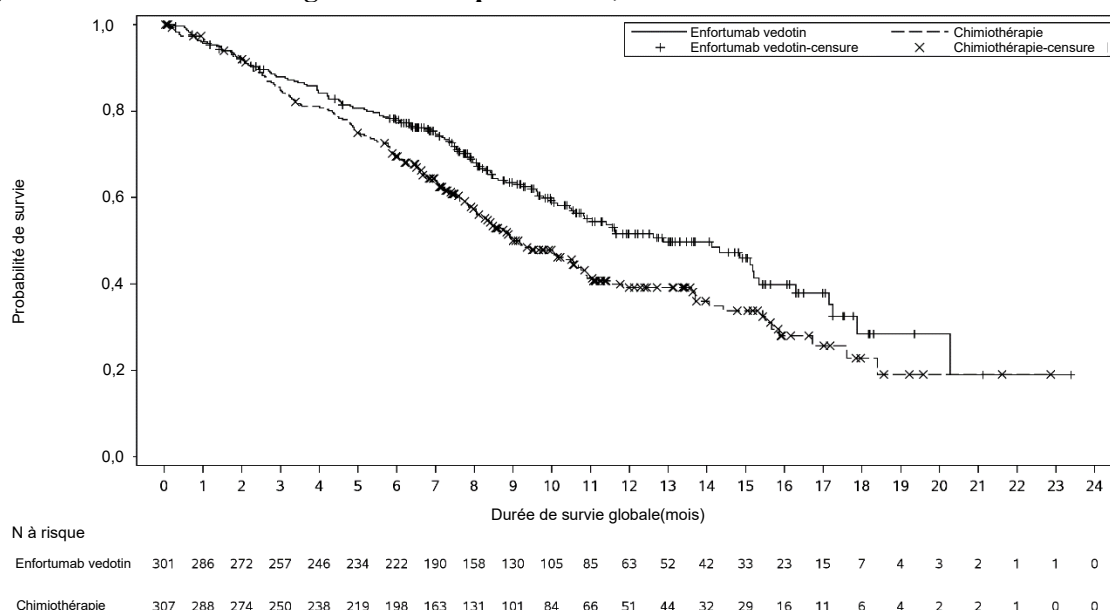
*seuil d'efficacité prédéterminé = 0,00679, unilatéral (ajusté selon les 301 décès observés)

[†]évaluation par l'investigateur à l'aide des critères RECIST v1.1

[‡]seuil d'efficacité prédéterminé = 0,02189, unilatéral (ajusté pour les 432 événements de SSP1 observés)

[§]seuil d'efficacité prédéterminé = 0,025, unilatéral (ajusté selon la fraction d'information de 100 %)

Figure 3. 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'éthnie [69 % (519/748) de patients blancs, 21 % (158/748) de patients asiatiques, 1 % (10/748) de patients noirs et 8 % (61/748) d'autre éthnie ou d'éthnie 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 ($\text{ClCr} > 60\text{--}90\text{ mL/min}$), modérée ($\text{ClCr} 30\text{--}60\text{ mL/min}$) et sévère ($\text{ClCr} 15\text{--}<30\text{ mL/min}$) 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 ($\text{ClCr} < 15\text{ mL/min}$).

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 $1,5 \times \text{LSN}$ et ASAT indépendamment du taux d'ASAT ou bilirubine totale $\leq \text{LSN}$ et ASAT $> \text{LSN}$) 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 $> 1,5 \times \text{LSN}$ 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 fœtus 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

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

Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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 polytéraphthalate 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.

Élimination

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

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la substance active d'origine biologique

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Suisse

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Astellas Ireland Co. Limited,
Killorglin, Co. Kerry
V93 FC86
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

– **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

– **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

– **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant l'utilisation de Padcev dans chaque État Membre, le titulaire de l'AMM doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducationnel, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque État Membre où Padcev est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Padcev reçoivent les documents suivants :

Kit d'information patient :

- Notice
- Carte patient
 - Carte patient :
 - Informations destinées aux patients expliquant que le traitement par Padcev peut causer des réactions cutanées qui peuvent être sévères, telles qu'un SSJ, une NET ou d'autres éruptions cutanées sévères.
 - Description des symptômes de réactions cutanées et nécessité de consulter immédiatement un médecin dans la mesure où ils peuvent être le signe d'une réaction cutanée sévère.
 - Message d'avertissement indiquant que le patient utilise Padcev, destiné aux professionnels de santé impliqués à tout moment dans le traitement du patient (y compris en cas d'urgence).
 - Coordonnées du médecin prescripteur du traitement par Padcev.
 - Doit être portée en permanence par le patient et présentée à tous ses professionnels de santé.

Le titulaire de l'AMM doit également fournir une carte patient dans chaque boîte du médicament, dont le texte figure dans l'annexe III.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PADCEV 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
enfortumab vedotin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 20 mg d'enfortumab vedotin.
Après reconstitution, chaque mL contient 10 mg d'enfortumab vedotin.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'histidine, du chlorhydrate d'histidine monohydraté, du tréhalose dihydraté et du polysorbate 20

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Ne pas secouer.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
A conserver dans l'emballage d'origine.

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/21/1615/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PADCEV 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

enfortumab vedotin

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV après reconstitution et dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PADCEV 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
enfortumab vedotin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 30 mg d'enfortumab vedotin.
Après reconstitution, chaque mL contient 10 mg d'enfortumab vedotin.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'histidine, du chlorhydrate d'histidine monohydraté, du tréhalose dihydraté et du polysorbate 20

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Ne pas secouer.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
A conserver dans l'emballage d'origine.

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/21/1615/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PADCEV 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

enfortumab vedotin

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV après reconstitution et dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/mL

6. AUTRE

CONTENU DE LA CARTE PATIENT

CARTE PATIENT

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Conservez cette carte sur vous **en permanence**, et en particulier lors de vos déplacements ou si vous consultez un autre médecin.
- Présentez cette carte au médecin, pharmacien ou à l'infirmier/ère que vous consultez pour tout traitement médical ou lors de vos visites à l'hôpital ou à la clinique.
- Contactez **immédiatement** votre médecin si vous présentez des effets indésirables, en particulier ceux mentionnés sur cette carte.

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES POUR LES PATIENTS

Padcev peut provoquer des effets indésirables graves, notamment des réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET) et autres éruptions sévères telles qu'un exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament).

Adressez-vous **immédiatement** à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez un des symptômes suivants :

- éruption cutanée ou démangeaisons qui ne cessent de s'aggraver ou réapparaissent après le traitement,
- cloques ou desquamation de la peau,
- plaies ou ulcères douloureux dans la bouche ou le nez, la gorge ou les organes génitaux,
- fièvre ou symptômes grippaux,
- ou gonflement des ganglions lymphatiques.

Il peut s'agir de signes d'une réaction cutanée sévère susceptible de survenir lors de la prise de ce médicament, en particulier pendant les premières semaines du traitement. Si c'est le cas, votre médecin vous surveillera et pourra vous prescrire un médicament pour traiter l'affection cutanée. Il/elle pourra interrompre ou arrêter le traitement si la réaction cutanée s'aggrave. Si vous avez d'autres questions concernant votre traitement, contactez votre médecin.

INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE

- Ce patient est traité par Padcev (enfortumab vedotin), un médicament susceptible de provoquer des réactions cutanées sévères, telles qu'un SSJ ou une NET (principalement pendant le premier cycle de traitement).
- Les symptômes sont les suivants : éruption cutanée ou démangeaisons qui ne cessent de s'aggraver ou réapparaissent après le traitement, cloques ou desquamation de la peau, plaies ou ulcères douloureux dans la bouche ou le nez, la gorge ou au niveau des organes génitaux, fièvre ou symptômes grippaux, ou gonflement des ganglions lymphatiques.
- La fièvre ou les symptômes grippaux peuvent être le premier signe d'une réaction cutanée. 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 NET, ou si des lésions bulleuses apparaissent, interrompez **immédiatement** le traitement et orientez le patient vers un spécialiste ; la confirmation histologique est essentielle pour permettre un diagnostic et une intervention précoces, qui peuvent améliorer le pronostic.

- Le traitement doit être arrêté définitivement en cas de SSJ, NET ou de réactions cutanées de grade 4 ou de grade 3 récurrentes.
- Le traitement doit être suspendu en cas de réactions cutanées de grade 2 avec fièvre, de grade 2 s'aggravant ou de grade 3 jusqu'à la résolution de la réaction à un grade ≤ 1 . Le traitement doit être repris à la même dose ou à dose réduite d'un niveau de dose. L'orientation vers un spécialiste doit être envisagée.

Veillez contacter l'hématologue/oncologue du patient pour plus d'informations et consulter l'Information sur le produit enfortumab vedotin, disponible sur le site <https://www.ema.europa.eu/>.

Mon nom : _____
Mon numéro de téléphone : _____
En cas d'urgence, veuillez contacter : _____
Numéro à contacter en cas d'urgence : _____
Nom de l'hématologue/l'oncologue/l'infirmier/ère en oncologie : _____
Numéro de téléphone : _____
Numéro de téléphone en dehors des heures de travail : _____
Nom de mon hôpital : _____
Numéro de téléphone de mon hôpital : _____
Date d'initiation du traitement par PADCEV : _____

B. NOTICE

Notice : Information du patient

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Padcev et dans quels cas est-il utilisé

Padcev contient la substance active enfortumab vedotin composée d'un anticorps monoclonal lié à une substance destinée à tuer les cellules cancéreuses. L'anticorps monoclonal reconnaît certaines cellules cancéreuses et libère la substance dans ces cellules cancéreuses.

Ce médicament est utilisé seul ou en association avec le pembrolizumab chez l'adulte pour traiter un type de cancer appelé cancer de la vessie (carcinome urothélial). Les patients reçoivent Padcev lorsque leur cancer s'est étendu ou ne peut être éliminé par intervention chirurgicale.

Padcev, lorsqu'il est utilisé seul, est administré aux patients ayant reçu une immunothérapie et également une chimiothérapie à base de sels de platine.

Ce médicament peut être administré en association avec le pembrolizumab. Il est important que vous lisiez également la notice de cet autre médicament. Si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Padcev

Ne prenez jamais Padcev

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si :

- vous présentez l'un des symptômes de réaction cutanée suivants :

- éruption cutanée ou démangeaisons qui ne cessent de s'aggraver et réapparaissent après le traitement,
 - cloques ou desquamation de la peau,
 - plaies ou ulcères douloureux dans la bouche ou le nez, la gorge ou les organes génitaux,
 - fièvre ou symptômes grippaux,
 - ou gonflement des ganglions lymphatiques.
- il peut s'agir de signes d'une réaction cutanée sévère susceptible de survenir lors de la prise de ce médicament, en particulier pendant les premières semaines du traitement. Des réactions cutanées peuvent survenir chez un plus grand nombre de patients lorsque ce médicament est administré avec le pembrolizumab. Si c'est le cas, votre médecin vous surveillera et pourra vous prescrire un médicament pour traiter l'affection cutanée. Il pourra interrompre le traitement jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent. Si la réaction cutanée s'aggrave, votre médecin pourra arrêter votre traitement. Ces informations figurent également dans la carte patient fournie dans la boîte. Il est important que vous conserviez sur vous en permanence cette carte patient et la présentiez à tous les professionnels de santé que vous consultez.
- vous présentez un symptôme de glycémie élevée, dont mictions fréquentes, soif augmentée, vision trouble, confusion, endormissement, perte d'appétit, odeur fruitée de l'haleine, nausées, vomissement ou maux d'estomac. Vous pouvez développer une glycémie élevée pendant le traitement.
- vous présentez des problèmes pulmonaires (pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse) ou si vous constatez l'apparition ou l'aggravation de symptômes, tels que des difficultés respiratoires, un essoufflement ou de la toux. Ces problèmes pulmonaires peuvent survenir plus souvent lorsque ce médicament est administré avec le pembrolizumab. Si cela se produit, votre médecin pourra interrompre le traitement jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent, ou réduire votre dose. Si vos symptômes s'aggravent, votre médecin pourra arrêter votre traitement.
- vous présentez, ou pensez présenter une infection. Certaines infections peuvent être graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- vous présentez des symptômes de problèmes nerveux (neuropathie) tels que engourdissement, picotements ou sensation de fourmillement dans les mains ou les pieds, ou faiblesse musculaire. Si cela se produit, votre médecin pourra interrompre le traitement jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent, ou réduire votre dose. Si vos symptômes s'aggravent, votre médecin pourra arrêter votre traitement.
- vous avez des problèmes oculaires tels qu'une sécheresse oculaire pendant le traitement. Des problèmes de sécheresse oculaire peuvent se produire pendant le traitement par Padcev.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Padcev

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

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments contre les infections fongiques (kétoconazole, par ex.), car ils risquent d'augmenter la quantité de Padcev dans votre sang. Si vous prenez habituellement ces médicaments, votre médecin pourrait les changer et vous prescrire un médicament différent pendant la durée du traitement.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte. Padcev peut nuire au bébé à naître.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous commencez ce traitement, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois au moins après l'arrêt de Padcev.

On ignore si ce médicament passe dans le lait maternel et s'il pourrait nuire à votre bébé. N'allaitiez pas pendant le traitement ni pendant 6 mois au moins après l'arrêt de Padcev.

Il est conseillé aux hommes traités avec ce médicament de faire congeler et conserver des échantillons de leur sperme avant le début du traitement. Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose de ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas de machine si vous vous sentez mal pendant le traitement.

3. Comment utiliser Padcev

Vous recevrez Padcev dans un établissement de santé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'administration de ces traitements.

Quelle quantité de Padcev recevrez-vous

Lorsqu'il est utilisé seul, la dose recommandée de ce médicament est de 1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 tous les 28 jours. Lorsqu'il est utilisé avec le pembrolizumab, la dose recommandée de ce médicament est de 1,25 mg/kg aux jours 1 et 8 tous les 21 jours. Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.

Comment Padcev vous sera-t-il administré

Vous recevrez Padcev par perfusion intraveineuse dans une veine pendant 30 minutes. Padcev sera ajouté dans une poche de perfusion contenant du glucose ou du chlorure de sodium ou encore une solution de Ringer lactate avant utilisation.

Si vous oubliez une dose de Padcev

Il est très important que vous vous rendiez à tous vos rendez-vous pour recevoir Padcev. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin quand programmer votre prochaine administration.

Si vous arrêtez de recevoir Padcev

Vous **ne devez pas** arrêter le traitement par Padcev avant d'en avoir parlé à votre médecin. Arrêter votre traitement peut interrompre l'effet du médicament.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables potentiels peuvent être graves :

- **Réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et autres réactions cutanées sévères tel que l'exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament).** Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes suivants de réaction cutanée sévère : éruption cutanée ou démangeaisons qui ne

cessent de s'aggraver et réapparaissent après le traitement, cloques ou desquamation de la peau, plaies ou ulcères douloureux dans la bouche ou le nez, la gorge ou les organes génitaux, fièvre ou symptômes grippaux, ou gonflement des ganglions lymphatiques (fréquence indéterminée).

- **Glycémie élevée (hyperglycémie).** Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants d'hyperglycémie : mictions fréquentes, soif augmentée, vision trouble, confusion, endormissement, perte d'appétit, odeur fruitée de l'haleine, nausées, vomissement ou maux d'estomac (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10).
- **Une complication grave du diabète avec des taux élevés de cétones dans le sang pouvant rendre ce dernier plus acide (acidocétose diabétique)** (fréquence indéterminée).
- **Problèmes pulmonaires (pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse).** Informez immédiatement votre médecin si vous constatez l'apparition ou l'aggravation de symptômes tels que des difficultés respiratoires, un essoufflement ou de la toux (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- **Problèmes nerveux (neuropathie périphérique telle que neuropathie motrice, neuropathie sensitivo-motrice, paresthésie, hypoesthésie et faiblesse musculaire).** Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement, des picotements ou une sensation de fourmillements dans les mains ou les pieds, ou une faiblesse musculaire (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10).
- **Fuite de Padcev de la veine, vers les tissus entourant le site de perfusion (extravasation).** Informez votre médecin ou consultez immédiatement si vous constatez une rougeur, un gonflement, des démangeaisons ou une gêne au niveau du site de perfusion. Une fuite de Padcev du site d'injection ou de la veine vers la peau et les tissus environnants peut provoquer une réaction au site de perfusion. Ce type de réaction peut survenir juste après la perfusion, mais aussi parfois plusieurs jours après celle-ci (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- **Infection grave (sepsis) lorsque des bactéries et leurs toxines sont présentes dans le sang conduisant à la défaillance d'un organe** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10).
- **Infection des poumons (pneumonie)** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- **Réaction liée à la perfusion**
Les médicaments de cette classe (anticorps monoclonaux) peuvent provoquer des réactions liées à la perfusion telles que :
 - pression artérielle basse
 - gonflement de la langue
 - difficulté à respirer (dyspnée)
 - fièvre
 - frissons
 - rougeur de la peau (bouffée congestive)
 - démangeaisons
 - éruption cutanée
 - se sentir malade (vomissements)
 - sensation de malaise général (malaise)
- En général, ce type de réactions survient quelques minutes à plusieurs heures après la fin de la perfusion. Cependant, ces réactions pourraient apparaître au-delà de plusieurs heures après la fin de la perfusion mais ceci est peu fréquent. Les réactions liées à la perfusion peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10.

Autres effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Padcev utilisé seul :

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

- faible taux de globules rouges (anémie)
- nausées, diarrhée et vomissement
- fatigue
- diminution de l'appétit
- altération du goût
- sécheresse oculaire
- perte des cheveux ou de poils
- perte de poids
- sécheresse cutanée ou démangeaisons
- éruption cutanée
- petites bosses plates ou rouges et gonflées sur la peau
- enzymes hépatiques élevées (aspartate aminotransférase [ASAT] ou alanine aminotransférase [ALAT])

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

- marche anormale (troubles de la démarche)
- rougeur oculaire
- urticaire cutanée
- rougeur cutanée
- plaques cutanées qui démangent, inflammées, fissurées et rugueuses
- rougeurs et picotements sur la paume des mains ou la plante des pieds
- peau qui pèle
- ulcération dans la bouche
- éruption cutanée s'accompagnant de symptômes : démangeaisons, rougeurs, petites bosses rouges ou plaques rouges sur la peau, cloques remplies de liquide, grosses cloques, lésions de la peau
- faible taux de plaquettes sanguines pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses (thrombocytopénie)

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- irritation de la peau
- sensation de brûlure cutanée
- problèmes affectant le fonctionnement des nerfs, entraînant des sensations étranges ou des problèmes de mouvement
- diminution de la taille des muscles
- cloque remplie de sang
- réaction allergique cutanée
- éruption cutanée s'accompagnant de symptômes : boutons circulaires comportant un centre sombre, peau qui pèle, cloque plate remplie de liquide
- peau qui pèle sur tout le corps
- inflammation des plis de la peau, y compris l'aîne
- cloques ou lésions ressemblant à des cloques sur la peau
- inflammation ou démangeaisons apparaissant uniquement sur les jambes et les pieds

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- faible taux de globules blancs avec ou sans fièvre

- décoloration ou assombrissement anormal de la peau (hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, troubles de la pigmentation)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Padcev utilisé en association avec le pembrolizumab :

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

- faible taux de globules rouges (anémie)
- nausées, diarrhée et vomissement
- fatigue
- diminution de l'appétit
- altération du goût
- sécheresse oculaire
- perte des cheveux ou de poils
- perte de poids
- sécheresse cutanée ou démangeaisons
- petites bosses plates ou rouges et gonflées sur la peau
- enzymes hépatiques élevées (aspartate aminotransférase [ASAT] ou alanine aminotransférase [ALAT])
- activité réduite de la glande thyroïde (hypothyroïdie)

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

- marche anormale (troubles de la démarche)
- rougeur oculaire
- urticaire cutanée
- rougeur cutanée
- éruption cutanée
- plaques cutanées qui démangent, inflammées, fissurées et rugueuses
- rougeurs et picotements sur la paume des mains ou la plante des pieds
- peau qui pèle
- ulcération dans la bouche
- éruption cutanée s'accompagnant de symptômes : boutons circulaires comportant un centre sombre, démangeaisons, rougeurs, petites bosses rouges ou plaques rouges sur la peau, cloques remplies de liquide, grosses cloques, lésions de la peau
- augmentation du taux de lipase (examen sanguin réalisé pour contrôler votre pancréas)
- inflammation des muscles (myosite)
- faible taux de plaquettes sanguines pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses (thrombocytopénie)

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- irritation de la peau
- sensation de brûlure cutanée
- problèmes affectant le fonctionnement des nerfs, entraînant des sensations étranges ou des problèmes de mouvement
- réaction allergique cutanée
- éruption cutanée s'accompagnant de symptômes : peau qui pèle, cloque plate remplie de liquide
- peau qui pèle sur tout le corps
- inflammation des plis de la peau, y compris l'aîne
- cloques ou lésions ressemblant à des cloques sur la peau
- inflammation ou démangeaisons apparaissant uniquement sur les jambes et les pieds

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- faible taux de globules blancs avec ou sans fièvre
- décoloration ou assombrissement anormal de la peau (hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, troubles de la pigmentation)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Padcev

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas conserver une quantité inutilisée de solution de perfusion en vue de sa réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Padcev

- La substance active est l'enfortumab vedotin.
- Un flacon de 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 20 mg d'enfortumab vedotin
- Un flacon de 30 mg 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

Les autres composants sont l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le tréhalose dihydraté et le polysorbate 20.

Comment se présente Padcev et contenu de l'emballage extérieur

Padcev poudre pour solution à diluer pour perfusion est une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé. Padcev est fourni dans une boîte contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Pays-Bas

Fabricant :

Astellas Ireland Co. Ltd

Killorglin

Co Kerry
V93 FC86
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0) 2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +385 1670 0102

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011400

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800783 5018

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Traçabilité

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

Instructions pour la préparation et l'administration

Reconstitution dans le flacon unidosé

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

Élimination

Padcev est à usage unique.

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

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant enfortumab vedotin, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur la pneumonie issues des essais cliniques et des notifications spontanées, comprenant dans certains cas une relation temporelle étroite et une résolution/amélioration de l'évènement après arrêt du traitement (de-challenge positif), le PRAC considère qu'une relation causale entre l'enfortumab vedotin et la pneumonie est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC conclut que l'information produit de l'enfortumab vedotin doit être modifiée en conséquence.

Au vu des données disponibles sur la thrombocytopénie issues des essais cliniques et des notifications spontanées, comprenant dans certains cas une relation temporelle étroite et une résolution/amélioration de l'évènement après arrêt du traitement (de-challenge positif), le PRAC considère qu'une relation causale entre l'enfortumab vedotin et la thrombocytopénie est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC conclut que l'information produit de l'enfortumab vedotin doit être modifiée en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à enfortumab vedotin, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant enfortumab vedotin demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.