ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

N/Réf. : CIS 6 380 831 9

AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT

SACITUZUMAB GOVITECAN GILEAD 180 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE EN APPLICATION DU 2ème ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

Date du dépôt de la demande : 28 juillet 21

Nom du demandeur : Gilead Sciences SAS

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : SACITUZUMAB GOVITECAN GILEAD, poudre pour solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : sacituzumab govitecan

Indication thérapeutique revendiquée : « Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé ».

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament SACITUZUMAB GOVITECAN GILEAD dans l'indication thérapeutique :

« Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : 24.08.21

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

Directrice générale adjointe chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été évalué et autorisé en France dans le cadre d'essais cliniques. Dans ce contexte, la qualité pharmaceutique et la sécurité virale étaient suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients. Par ailleurs, une demande d'AMM européenne a été déposée incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique ; ces données sont suffisantes pour permettre une utilisation du médicament en accès précoce.

Le laboratoire indique que le produit proposé pour l'accès précoce proviendra de deux sources d'approvisionnement différentes. Selon la source, celui-ci sera conforme aux données qualité spécifiées soit dans le dossier du médicament expérimental, soit dans le dossier d'AMM. L'évaluation de la qualité pharmaceutique a porté essentiellement sur la comparabilité des deux sources. Les sites et les procédés de fabrication sont identiques pour les deux sources, à l'exception d'un site additionnel utilisé uniquement dans le cadre des essais cliniques. Les contrôles portent sur les mêmes paramètres ; des données de stabilité supplémentaires ont été fournies dans le dossier de demande d'AMM et n'appellent pas d'objection majeure.

Ainsi, dans le cadre de la demande d''autorisation d'accès précoce, la qualité pharmaceutique et la sécurité virale sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients, quelle que soit la source de production.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Au plan non-clinique, les données versées à l'appui de la demande d'AMM en cours n'ont pas soulevé d'objection majeure. Le profil de sécurité est suffisamment établi.

- Au plan clinique :

Depuis le 7 avril 2021, la Food and Drug Administration (FDA) a octroyé une autorisation de mise sur le marché (AMM) américaine pour le sacituzumab govitecan dans l'indication suivante : " Trodelvy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, at least one of them for metastatic disease."

Il est à noter que le produit bénéficiait d'une AMM conditionnelle depuis le 22 avril 2020 dans l'indication suivante : " Trodelvy is a Trop-2-directed antibody and topoisomerase inhibitor conjugate indicated for the treatment of adult patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received at least two prior therapies for metastatic disease "

Le sacituzumab govitecan est en cours d'évaluation au niveau européen dans le cadre d'une demande d'AMM centralisée. Les résultats de l'évaluation en cours pourraient conduire à une AMM européenne en novembre/décembre 2021. L'indication revendiquée par le laboratoire dans le cadre de cette demande d'AMM est la suivante :

"TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received at least two prior therapies, including at least one prior therapy for locally advanced or metastatic disease"

Les données cliniques en support de cette indication sont issues principalement de l'étude de phase III ASCENT (IMMU-132-05, NCT02574455).

Besoin médical / nombre de patients estimés :

Le cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital. La population cible de sacituzumab govitecan dans son indication du traitement de cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, chez des patientes ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé, serait au maximum de 1 155 patients par an. Il existe un besoin médical important et mal couvert pour la prise en charge du cancer du sein triple négatif, particulièrement en 2ème ligne et plus, avec une nécessité de mise à disposition de nouveaux traitements efficaces permettant un gain de survie globale tout en conservant la qualité de vie. Le nombre de demandes d'autorisation d'accès compassionnels (AAC) en liste d'attente témoigne du fort besoin médical et de la demande dans cette indication.Depuis Décembre 2020, et malgré la très forte demande d'accès pour ce produit, un nombre limité de patients a été traité par le sacituzumab govitecan par le biais d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) puis d'AAC en France. Des tensions d'approvisionnement ont entrainé l'arrêt des ATUn par l'ANSM dès Janvier 2021 à la demande du laboratoire exploitant cette spécialité en France (seuls les renouvellements de traitement ont été octroyés par l'ANSM). Depuis le 3 juin 2021, la mise à disposition de sacituzumab govitecan pour un nombre supplémentaire de patients en France est possible, mais en nombre très limité dans un contexte d'approvisionnement toujours très restreint. Dans la mesure où les stocks actuellement disponibles ne permettent pas de répondre à la demande pour ce produit, un système d'autorisation roulant a été mis en place : 78 patientes sont traitées en continu par sacituzumab govitecan en France et un arrêt de traitement permet l'initiation d'un traitement pour un nouveau patient. Une liste d'attente est constituée et les AAC sont autorisées par l'ANSM par ordre chronologique de réception après vérification de l'éligibilité des patients aux critères d'octroi suivants :

Traitement des patients présentant un cancer du sein triple négatif métastatique ayant :

- Précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement en situation avancée ou métastatique (dont un anti-PARP si présence d'une mutation germinale BRCA1/2)
- Précédemment reçu un taxane (en situation néo-adjuvante, adjuvante ou avancée) sauf si inéligible à ce type de traitement
- Un bilan hématologique normal à l'initiation du traitement
- Une fonction rénale et hépatique adéquate à l'initiation du traitement
- En cas de métastases cérébrales : une stabilité des lésions depuis au moins 4 semaines
- Un statut de performance (ECOG) de 0, 1 ou 2
- Non préalablement traités par sacituzumab govitecan
- Et non éligibles à un essai clinique actuellement en cours en France et dont le traitement ne peut pas être différé

Ainsi l'indication retenue pour l'octroi des AAC est plus restreinte que l'indication revendiquée pour l'autorisation d'accès précoce (qui elle, correspond à la demande d'AMM centralisée européenne pour TRODELVY et à l'AMM américaine octroyée par la FDA), en raison d'un accès limité au produit liée à des difficultés de production du laboratoire.

Les critères cités ci-dessus ont été discutés et validés avec les professionnels de santé et l'association de patient « Les Triplettes Roses ».

Rapport efficacité/effets indésirables :

L'ANSM considère que le rapport efficacité/effets indésirables de sacituzumab govitecan est présumé positif en l'état actuel des données issues d'une étude de phase III (ASCENT) menée dans la population d'intérêt et fondée sur une comparaison entre sacituzumab govitecan et une mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (eribuline, capecitabine, vinorelbine ou gemcitabine), représentant les traitements recommandés en 2ème ligne ou plus du traitement du cancer du sein triple négatif au stade avancé.

Dans la population en intention de traiter (ITT), le sacituzumab govitecan a démontré :

- Une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 57% (HR=0,43, IC95 [0,35 ; 0,54] ; p < 0,0001), par rapport aux mono-chimiothérapies au choix de l'investigateur. La médiane de survie sans progression (SSP) était de 4,8 mois vs 1,7 mois;

- Une réduction statistiquement significative du risque de décès de 49% (HR=0,51, IC95 [0,41 ; 0,62] ; p < 0,0001), par rapport aux mono-chimiothérapies au choix de l'investigateur. La médiane de survie globale était de 11,8 mois vs 6,9 mois.

97,7% des patients traités dans le bras sacituzumab govitecan ont présenté un évènement indésirable relié contre 85,7% dans le bras contrôle. Les évènements indésirables reliés les plus fréquemment observés dans le bras sacituzumab govitecan étaient la diarrhée (65,1% versus 17%), la neutropénie (64% versus 43,8%), la nausée (62,4% versus 30,4%), la fatigue (51,6% versus 39,7%), l'alopécie (46,9% versus 16,1%), l'anémie (39,5% versus 27,7%), la constipation (37,2% versus 23,2%) et les vomissements (33,3% versus 16,1%).

26,7% des patients dans le bras sacituzumab govitecan ont présenté au moins un évènement indésirable grave versus 28,1% dans le bras contrôle. Les évènements indésirables graves les plus fréquemment observés avec sacituzumab govitecan étaient la neutropénie (5%), la diarrhée (3,5%), la neutropénie (2,7%) et la pneumonie (2,7%).

Une interruption définitive du traitement en raison d'un évènement indésirable a été nécessaire chez 4,7% des patients traités dans le bras sacituzumab govitecan versus 5,4% dans le bras contrôle, principalement en raison d'une fatigue (0,8%) et d'une pneumonie (0,8%)

Deux évènements indésirables d'évolution fatale ont été rapportés dans les deux essais menés avec sacituzumab govitecan dans la population cancer du sein triple négatif (IMMU-132-01 and IMMU-132-05): insuffisance respiratoire et métastase du système nerveux central.

En comparaison à la mono-chimiothérapie du bras contrôle, il existe un taux plus élevé d'évènements hématologiques (neutropénie sévère) et gastro-intestinaux (diarrhée sévère). Cependant, ces toxicités restent gérables avec l'utilisation de G-CSF et modifications de doses, conduisant à peu d'arrêt définitif du traitement.

La qualité de vie a été analysée par le biais d'une étude post-hoc (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) à l'aide de l'auto-questionnaire validé et spécifique à l'oncologie : l'EORTC-QLQ-C30. Les résultats suggèrent que le sacituzumab govitecan conduit à une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie générale des patients par rapport aux mono-chimiothérapies utilisées habituellement. Ceci était objectivé notamment par des gains sur les fonctions physique et émotionnelle et une réduction des symptômes de fatigue, de douleur et de dyspnée. Il était toutefois observé une augmentation de l'impact des diarrhées sur la qualité de vie dans le groupe sacituzumab govitecan.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament **SACITUZUMAB GOVITECAN GILEAD** dans l'indication thérapeutique :

« Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé »

Cette indication correspond à l'indication revendiquée dans la demande d'AMM européenne du sacituzumab govitecan. Elle correspond également à l'AMM américaine octroyée par la FDA en avril 2021. L'indication proposée pour l'autorisation d'accès précoce est plus élargie que celle définie dans le cadre des autorisations accès compassionnels dans la mesure où une mise à disposition de traitements en nombre suffisant pourra être assurée par le laboratoire dès novembre 2021.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'a pas encore reçu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation fait l'objet d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et d'une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), en particulier concernant les effets indésirables qu'il peut causer.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead180 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 180 mg de sacituzumab govitecan.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 10 mg de sacituzumab govitecan.

Le sacituzumab govitecan est un conjugué anticorps-médicament (ADC) dirigé contre Trop-2. Le sacituzumab est un anticorps monoclonal humanisé (hRS7 IgG1κ) qui reconnaît Trop-2. La petite molécule, SN-38, est un inhibiteur de la topo-isomérase I, qui est lié par covalence à l'anticorps par un agent de liaison hydrolysable. Environ 7-8 molécules de SN-38 sont liées à chaque molécule d'anticorps.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Poudre blanchâtre à jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead doit être prescrit et administré aux patients uniquement par des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Précautions générales

Des réactions liées à la perfusion (RLP) ont été observées très fréquemment lors de l'administration de la première dose de sacituzumab govitecan. Les symptômes les plus fréquents incluent : des démangeaisons, une apparition soudaine de bosses rouge pâle ou de plaques (papules) gonflées sur la peau, de la fièvre, des crises soudaines de frissons intenses accompagnés d'une sensation de froid, une transpiration excessive, des difficultés respiratoires et sifflement respiratoire, une douleur dans la poitrine, des palpitations cardiaques.

Par conséquent, le risque de réactions à la perfusion doit toujours être anticipé et du matériel médical approprié pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion doit être disponible lors de l'administration de ce médicament.

Posologie

La posologie recommandée de sacituzumab govitecan est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Mode d'administration

Le sacituzumab govitecan doit être utilisé uniquement par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse, et non en injection ou bolus intraveineux.

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Le sacituzumab govitecan peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Des réactions anaphylactiques ont été observées dans les essais cliniques avec le sacituzumab govitecan et il est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au sacituzumab govitecan (voir rubrique 4.3).

Il est recommandé d'administrer aux patients recevant le sacituzumab govitecan une prémédication, notamment par antipyrétiques, antihistaminiques H1 et H2, ou corticoïdes (p. ex. 50 mg d'hydrocortisone ou équivalent, par voie orale ou intraveineuse). Les patients doivent être surveillés de près pour détecter d'éventuelles réactions à la perfusion, pendant chaque perfusion de sacituzumab govitecan et au moins 30 minutes après la fin de chaque perfusion. La vitesse de perfusion du sacituzumab govitecan doit être réduite ou la perfusion interrompue en cas de survenue d'une réaction à la perfusion. En cas de réaction à la perfusion engageant le pronostic vital, le traitement par sacituzumab govitecan sera définitivement arrêté.

Première perfusion : la perfusion doit être administrée sur une période de 3 heures.

Perfusions suivantes : la perfusion doit être administrée sur une période de 1 à 2 heures, si les perfusions précédentes ont été tolérées.

Traitement préventif

Avant chaque dose de sacituzumab govitecan, il est recommandé d'administrer un traitement préventif des réactions à la perfusion et des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) (voir rubrique 4.4).

Modifications de dose en cas d'effets indésirables

Une interruption de traitement et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la tolérance. La dose de sacituzumab govitecan ne doit pas être réaugmentée après avoir été réduite pour cause d'effets indésirables. Les modifications de dose pour gérer les effets indésirables du sacituzumab govitecan sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Modifications de dose recommandées en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Survenue	Modification de dose
Neutropénie sévère		
Neutropénie de grade 4 depuis ≥ 7 jours, OU Neutropénie fébrile de grade 3 (nombre absolu de neutrophiles < 1000/mm^3 et fièvre ≥ 38,5°C),	1er épisode	Réduire la dose de 25% et administrer du facteur de stimulation des colonies de granulocytes

Effet indésirable	Survenue	Modification de dose
OU Neutropénie de grade 3-4 qui retarde l'administration de 2 ou 3 semaines pour retomber au grade ≤ 1		(GCSF)
	2ème épisode	Réduire la dose de 50%
	3éme épisode	Arrêter le traitement
	4éme épisode	Arrêter le traitement
Neutropénie de grade 3-4 qui retarde l'administration de plus de 3 semaines pour retomber au grade ≤ 1	1er épisode	Arrêter le traitement
Toxicité sévère non-neutropénique		
Toxicité non-hématologique de grade 4, quelle qu'en soit la durée, OU Nausées, vomissements ou diarrhées de grade 3-4 dues au traitement, non contrôlées par des antiémétiques et des antidiarrhéiques, OU Autre toxicité non-hématologique de grade 3-4 persistant > 48 heures malgré un traitement médical optimal, OU Toxicité hématologique non-neutropénique ou toxicité non-hématologique de grade 3-4, qui retarde l'administration de 2 ou 3 semaines pour retomber au grade ≤ 1	1er épisode	Réduire la dose de 25%
	2ème épisode	Réduire la dose de 50%
	3éme épisode	Arrêter le traitement
En cas de toxicité hématologique non-neutropénique ou de toxicité non-hématologique de grade 3-4, nausées de grade 3 ou vomissements de grade 3-4, ne retombant pas au grade ≤ 1 au bout de 3 semaines	1er épisode	Arrêter le traitement

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients de ≥ 65 ans. Les données sur le sacituzumab govitecan chez les patients de ≥ 75 ans sont limitées (voir rubrique 5.1).

Insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale lorsque le sacituzumab govitecan est administré à des patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ 1,5 x limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST]/alanine aminotransférase [ALT] < 3 LSN).

La sécurité d'emploi du sacituzumab govitecan chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas établie. Le sacituzumab govitecan n'a pas été étudié chez des patients avec des taux de bilirubine sérique > 1,5 LSN, ou d'AST et d'ALT > 3 LSN chez les patients ne présentant pas de métastases hépatiques, ou d'AST et d'ALT > 5 LSN chez les patients présentant des métastases hépatiques. L'utilisation du sacituzumab govitecan n'est pas recommandée dans cette population.

Insuffisants rénaux

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale lorsque le sacituzumab govitecan est administré à des patients présentant une insuffisance rénale légère.

Le sacituzumab govitecan n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine [CrCl] ≤ 15 mL/min).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du sacituzumab govitecan ne sont pas établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

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 consignés.

Neutropénie

Le sacituzumab govitecan peut provoquer une neutropénie sévère ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré si le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 1 500/mm3 à J1 d'un cycle, ou si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1 000/mm3 à J8 d'un cycle. Par conséquent, il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine des patients selon la situation clinique pendant le traitement. Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré en cas de fièvre neutropénique. Un traitement par facteur de stimulation des colonies de granulocytes et des modifications de dose peuvent être requis en cas de neutropénie sévère (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Diarrhée

Le sacituzumab govitecan peut provoquer des diarrhées sévères (voir rubrique 4.8). Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré en cas de diarrhée de grade 3-4 au moment du traitement programmé, et le traitement ne doit être poursuivi que lorsque la diarrhée est retombée au grade ≤ 1 (voir rubriques 4.2 et 4.8). Au début d'une diarrhée, et si aucune cause infectieuse ne peut être identifiée, un traitement par lopéramide doit être instauré. D'autres soins de support (p. ex. apport hydro-électrolytique) peuvent également être employés selon la situation clinique.

Les patients qui présentent une réponse cholinergique excessive au traitement par sacituzumab govitecan (p. ex. crampes abdominales, diarrhée, salivation, etc.) peuvent recevoir un traitement approprié (p. ex. atropine) pour les administrations suivantes de sacituzumab govitecan.

Hypersensibilité

Le sacituzumab govitecan peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Des réactions anaphylactiques ont été observées dans les essais cliniques avec le sacituzumab govitecan et il est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au sacituzumab govitecan (voir rubrique 4.3).

Il est recommandé d'administrer aux patients recevant le sacituzumab govitecan une prémédication, notamment par antipyrétiques, antihistaminiques H1 et H2, ou corticoïdes (p. ex. 50 mg d'hydrocortisone ou équivalent, par voie orale ou intraveineuse). Les patients doivent être surveillés de près pour détecter d'éventuelles réactions à la perfusion, pendant chaque perfusion de sacituzumab govitecan et au moins 30 minutes après la fin de chaque perfusion. La vitesse de perfusion du sacituzumab govitecan doit être réduite ou la perfusion interrompue si le patient fait une réaction à la perfusion. En cas de réaction à la perfusion engageant le pronostic vital, le traitement par sacituzumab govitecan sera définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Nausées et vomissements

Le sacituzumab govitecan est émétogène (voir rubrique 4.8). Un traitement antiémétique préventif, par deux ou trois médicaments (p. ex. dexaméthasone avec un antagoniste des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine 3 [5-

HT3] ou un antagoniste des récepteurs à la Neurokinine-1 [NK-1] ainsi que d'autres médicaments si indiqué) est recommandé pour prévenir les nausées et chimio-induits (NVCI).

Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré en cas de nausées de grade 3 ou de vomissements de grade 3-4 au moment du traitement programmé, et le traitement doit être poursuivi avec des soins de support seulement lorsque l'événement indésirable est retombé au grade ≤ 1 (voir rubrique 4.2). Il est également possible d'employer d'autres antiémétiques et soins de support selon la situation clinique. Tous les patients doivent recevoir un traitement à domicile, avec des instructions claires, pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements.

Utilisation chez des patients dont l'UGT1A1 présente une activité réduite

Le SN-38 (la fraction "petite molécule" du sacituzumab govitecan) est métabolisé par l'enzyme uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT1A1). Les variants du gène de l'UGT1A1, tels que l'allèle UGT1A1*28, donnent une enzyme à l'activité réduite. Les sujets qui sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ont potentiellement un risque accru de neutropénie, de neutropénie fébrile et d'anémie, et peuvent avoir un risque accru d'autres effets indésirables après l'instauration du traitement par sacituzumab govitecan (voir rubrique 4.8). Environ 20% de la population Noire, 10% de la population caucasienne et 2% de la population de l'Est asiatique sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28. Des allèles à fonction réduite autres qu'UGT1A1*28 peuvent être présents dans certaines populations. Les patients connus pour avoir une UGT1A1 à activité réduite doivent être surveillés de près pour d'éventuels effets indésirables.

Toxicité embryofoetale

Vu son mécanisme d'action, le sacituzumab govitecan peut avoir un effet tératogène et/ou létal sur l'embryon ou le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Le sacituzumab govitecan contient un composant génotoxique, le SN-38, et cible les cellules en division rapide. Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. L'absence de grossesse doit être vérifiée chez les femmes en âge de procréer, avant d'instaurer un traitement par sacituzumab govitecan (voir rubrique 4.6).

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

Aucune étude d'interactions n'a été menée. Les inhibiteurs ou inducteurs de l'UGT1A1 devraient augmenter ou diminuer, respectivement, l'exposition au SN-38.

Inhibiteurs de l'UGT1A1

L'administration concomitante de sacituzumab govitecan avec des inhibiteurs d'UGT1A1 peut augmenter l'incidence des effets indésirables, en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition systémique au SN-38. Le sacituzumab govitecan doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des inhibiteurs de l'UGT1A1 (p. ex. propofol, kétoconazole, inhibiteurs de tyrosine kinase EGFR).

Inducteurs de l'UGT1A1

L'exposition au SN-38 peut être substantiellement réduite chez les patients recevant en même temps des inducteurs de l'UGT1A1. Le sacituzumab govitecan doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des inducteurs de l'UGT1A1 (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, inhibiteurs de protéase).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre durant les 6 mois qui suivent la dernière perfusion.

Les hommes qui ont des partenaires féminines capables de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par sacituzumab govitecan et la poursuivre durant les 3 mois qui suivent la dernière perfusion.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sacituzumab govitecan chez la femme enceinte. Toutefois, vu son mécanisme d'action, le sacituzumab govitecan peut avoir un effet tératogène et/ou létal sur l'embryon ou le fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Le sacituzumab govitecan contient un composant génotoxique, le SN-38, et cible les cellules en division rapide.

Le sacituzumab govitecan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si la situation clinique de la femme requiert un traitement par sacituzumab govitecan.

L'absence de grossesse doit être vérifiée chez les femmes en âge de procréer, avant d'instaurer un traitement par sacituzumab govitecan.

Les femmes qui découvrent une grossesse en cours de traitement doivent immédiatement contacter leur médecin.

Allaitement

On ignore si le sacituzumab govitecan ou ses métabolites passent dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés ou nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté durant le traitement par sacituzumab govitecan et pendant 6 mois après la dernière dose.

Fertilité

D'après les observations chez l'animal, le sacituzumab govitecan peut affecter la fertilité chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

Les patients de sexe féminin doivent s'abstenir de tout don d'ovules, de toute cryoconservation de cellules germinales et de toute fécondation in vitro pendant toute la durée du traitement et jusqu'à la fin de la période de contraception requise. Si nécessaire, les patientes doivent être invitées à demander conseil sur le don d'ovules et la cryoconservation de cellules germinales avant le traitement.

Les patients de sexe masculin doivent également s'abstenir de faire un don de sperme et/ou de cryoconserver des cellules germinales pendant le traitement et jusqu'à la fin de la période de contraception requise. Si nécessaire, il convient de conseiller aux patients masculins de demander conseil sur le don de sperme et la cryoconservation de cellules germinales avant le traitement.

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

Le sacituzumab govitecan a une influence mineure sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'être prudent en cas de conduite ou d'utilisation de machines après avoir reçu **SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead**.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par sacituzumab govitecan étaient : diarrhée (64,5%), nausées (64,2%), neutropénie (64,2%), fatigue (52,5%), alopécie (44,3%), anémie (43,2%), vomissements (38,0%), constipation (36,3%), perte d'appétit (28,1%), toux (22,7%) et douleurs abdominales (20,8%).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par sacituzumab govitecan étaient la neutropénie fébrile (4,5%) et la diarrhée (3,6%).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient la neutropénie (49,5%), la leucopénie (12,0%), la diarrhée (10,7%), l'anémie (10,1%), la neutropénie fébrile (6,6%), la fatigue (5,2%), l'hypophosphatémie (5,2%), les nausées (4,1%) et les vomissements (3,0%).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant entrainé l'arrêt du traitement étaient : neutropénie (41,8%), leucopénie (6,0%), diarrhée (4,4%) et l'anémie (3,8%). Les effets indésirables, les plus fréquents ayant entrainé au moins une réduction de dose étaient la neutropénie (6,3%) et la diarrhée (3,3%).

L'effet indésirable le plus fréquent ayant entrainé l'interruption du traitement était la fatigue (0,8%).

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité du sacituzumab govitecan est dérivé des données cumulées de deux études cliniques impliquant 366 patients qui ont reçu **sacituzumab govitecan** à la dose de 10 mg/kg de poids corporel pour le traitement d'un cancer du sein triple-négatif. Dans cet ensemble de données, la durée médiane d'exposition au sacituzumab govitecan était de 4,9 mois.

Le Tableau 2 présente les effets indésirables rapportés avec le sacituzumab govitecan. Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences toutes causes confondues, où une certaine proportion des événements, pour un effet indésirable donné, peut avoir d'autres causes que le sacituzumab govitecan, comme la maladie, d'autres médicaments ou des causes sans rapport. Le degré de sévérité des effets indésirables a été évalué selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), avec les définitions suivantes : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital, et 5 = décès. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence, tous grades confondus.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Toute sévérité Fréquence	Sévérité de tous grades (%) n=366	Sévérité de grade ≥ 3 (%) n=366
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires	Très fréquent	15,3	1,1
Infection des voies respiratoires hautes	Très fréquent	13,1	0,3
Rhinopharyngite	Fréquent	5,2	0,0
Sinusite	Fréquent	4,4	0,0
Bronchite	Fréquent	3,8	0,3
Grippe	Fréquent	2,5	0,5
Herpès buccal	Fréquent	2,5	0,0
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie	Très fréquent	64,2	49,5
Anémie	Très fréquent	43,2	10,1
Leucopénie	Très fréquent	19,4	12,0
Lymphopénie	Très fréquent	10,9	2,5
Neutropénie fébrile	Fréquent	6,6	6,6
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité[1]	Très fréquent	36,6	1,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte d'appétit	Très fréquent	28,1	1,4
Hypokaliémie	Très fréquent	16,7	2,5
Hypomagnésémie	Très fréquent	15,0	0,3
Hyperglycémie	Très fréquent	11,7	1,6
Hypophosphatémie	Fréquent	8,7	5,2

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Toute sévérité Fréquence	Sévérité de tous grades (%) n=366	Sévérité de grade ≥ 3 (%) n=366
Hypocalcémie	Fréquent	7,1	0,8
Affections psychiatriques			
Insomnie	Très fréquent	11,7	0,0
Anxiété	Fréquent	6,3	0,3
Affections du système nerveux			
Céphalées	Très fréquent	19,4	0,8
Étourdissements	Très fréquent	13,7	0,0
Dysgueusie	Fréquent	9,0	0,0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux	Très fréquent	22,7	0,0
Rhinorrhée	Fréquent	6,6	0,0
Congestion nasale	Fréquent	6,0	0,0
Épistaxis	Fréquent	5,2	0,0
Dyspnée d'effort	Fréquent	4,1	0,0
Toux grasse	Fréquent	3,8	0,0
Syndrome de toux originant des voies aériennes supérieures	Fréquent	2,7	0,0
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	64,5	10,7
Nausées	Très fréquent	64,2	4,1
Vomissements	Très fréquent	38,0	3,0
Constipation	Très fréquent	36,3	0,5
Douleurs abdominales	Très fréquent	20,8	2,2
Stomatite	Fréquent	9,6	0,8
Douleur abdominale haute	Fréquent	6,8	0,3
Reflux gastro-œsophagien	Fréquent	5,7	0,0
Distension abdominale	Fréquent	5,5	0,0
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés			
Alopécie	Très fréquent	44,3	0,0
Éruption	Très fréquent	15,8	1,1
Prurit	Très fréquent	12,0	0,0
Peau sèche	Fréquent	9,0	0,0
Éruption maculo-papuleuse	Fréquent	6,8	0,0
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Dorsalgies	Très fréquent	18,3	0,8
Arthralgies	Très fréquent	13,7	0,3
Douleur musculo-squelettique thoracique	Fréquent	6,3	0,0
Spasmes musculaires	Fréquent	5,2	0,0
Affections du rein et des voies urinaires			
Dysurie	Fréquent	4,4	0,3
Hématurie	Fréquent	2,7	0,3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Très fréquent	52,5	5,2

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Toute sévérité Fréquence	Sévérité de tous grades (%) n=366	Sévérité de grade ≥ 3 (%) n=366
Douleur	Fréquent	7,1	0,8
Frissons	Fréquent	5,5	0,0
Investigations			
Perte de poids	Très fréquent	10,1	0,0
Augmentation des phosphatases alcalines dans le sang	Fréquent	8,5	1,4
Allongement du temps de céphaline activée	Fréquent	4,1	0,5

1 : Événements d'hypersensibilité rapportés jusqu'à la fin de la journée suivant l'administration du traitement. Inclut les événements codés par les termes préférentiels suivants : dyspnée ; hypotension ; bouffée vasomotrice ; érythème ; gêne thoracique ; sifflement respiratoire ; œdème ; urticaire ; réaction anaphylactique ; ulcération buccale ; exfoliation cutanée ; œdème de la langue ; constriction du pharynx.

Description de certains effets indésirables

Neutropénie

Le délai médian de survenue d'une neutropénie après le début du premier cycle de traitement était de 15 jours. La durée médiane de la neutropénie était de 8 jours.

Une neutropénie est survenue chez 64,2% (235/366) des patients traités par sacituzumab govitecan, incluant une neutropénie de grade 3-4 chez 49,5% des patients. La neutropénie a été la cause d'une réduction de dose chez 6,3% (23/366) des patients. Aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement pour cause de neutropénie.

Une neutropénie fébrile est survenue chez 6,6% (24/366) des patients traités par sacituzumab govitecan. La neutropénie fébrile a été la cause d'une réduction de dose chez 1,9% (7/366) des patients. Aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement pour cause de neutropénie fébrile.

Utilisation chez les patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1

L'incidence des neutropénies de grade 3-4 était de 57% (40/70) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 47% (115/246) chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 45% (117/261) chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage. L'incidence des neutropénies fébriles de grade 3-4 était de 19% (13/70) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 4% (10/246) chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 4% (10/261) chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage. L'incidence des anémies de grade 3-4 était de 24% (17/70) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 8% (20/246) chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 10% (26/261) chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage.

Diarrhée

Le délai médian de survenue d'une diarrhée après le début du premier cycle de traitement était de 13 jours. La durée médiane de la diarrhée était de 8 jours.

Une diarrhée est survenue chez 64,5% (236/366) des patients traités par sacituzumab govitecan. Une diarrhée de grade 3 est survenue chez 10,7% (39/366) des patients. Aucune diarrhée de grade 4 n'a été rapportée. Un patient sur 366 (< 1%) a arrêté le traitement pour cause de diarrhée. Une colite neutropénique a été observée chez < 1% (1/366) des patients.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, rapportées jusqu'à la fin de la journée suivant l'administration, sont survenues chez 36,6% (134/366) des patients traités par sacituzumab govitecan. Une hypersensibilité de grade ≥ 3 est survenue chez 1,9% (7/366) des patients traités par sacituzumab govitecan. L'incidence des réactions d'hypersensibilité entraînant un arrêt définitif du traitement par sacituzumab govitecan était de 0,3% (1/366).

Immunogénicité

L'analyse du potentiel immunogène du sacituzumab govitecan dans les échantillons sériques de 106 patients atteints de mTNBC a montré que 2% (2/106) des patients ont développé des anticorps anti-médicament (ADAs) pendant le traitement. Il ne peut en être tiré aucune conclusion quant à l'impact de ces données sur la sécurité et l'efficacité de **sacituzumab govitecan**.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD)

4.9. Surdosage

Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 18 mg/kg (environ 1,8 fois la dose maximale recommandée de 10 mg/kg de poids corporel) ont entraîné une incidence plus élevée des neutropénies sévères.

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés de près pour détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables, en particulier de neutropénie sévère, et un traitement approprié doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

Le sacituzumab govitecan se lie aux cellules cancéreuses exprimant Trop-2 puis est internalisé avec la libération subséquente de SN-38 par un agent de liaison hydrolysable. Le SN-38 interagit avec la topoisomérase I et empêche la religation des coupures simple brin induite par la topoisomérase I. Les lésions de l'ADN qui en résultent entraînent l'apoptose et la mort cellulaire.

Sécurité et efficacité clinique

La sécurité et l'efficacité du sacituzumab govitecan ont été évaluées dans l'essai ASCENT (IMMU-132-05), étude de phase 3 internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, conduite chez 529 patients atteints de cancer du sein triple négatif non résécable, localement avancé ou métastatique (mTNBC) ayant rechuté après au moins deux lignes de chimiothérapie (pas de limite supérieure) pour leur cancer du sein. Tous les patients ont reçu un traitement antérieur par taxane au stade adjuvant, néo-adjuvant ou avancé, sauf contre-indication ou intolérance aux taxanes pendant ou à la fin du premier cycle de taxane. Les inhibiteurs de PARP (Poly-ADP ribose polymérase) étaient autorisés comme l'une des deux chimiothérapies antérieures pour les patients porteurs d'une mutation germinale BRCA1/BRCA2 documentée.

Les patients ont été randomisés (1/1) pour recevoir le sacituzumab govitecan à 10 mg/kg, en perfusion intraveineuse, à J1 et J8 d'un cycle de traitement de 21 jours, ou un traitement au choix du médecin (Treatment per physician's choice, TPC) administré en fonction de la surface corporelle et selon les indications autorisées. Le TPC a été déterminé par l'investigateur avant la randomisation, parmi l'un des agents suivants en monothérapie : éribuline (n = 139), capécitabine (n = 33), gemcitabine (n = 38) ou vinorelbine (sauf si le patient avait une neuropathie de grade ≥ 2, n = 52). Étaient éligibles les patients avec métastases cérébrales stables (prétraitées [par radiothérapie, chirurgie ou chirurgie stéréotaxique], non évolutives [cliniquement et par imagerie], non traitées par des médicaments anticonvulsivants et sous dose stable de corticoïdes [≤ 20 mg prednisone ou équivalent par jour] depuis au moins 2 semaines). Un examen par imagerie par résonance magnétique (IRM) pour les métastases cérébrales était exigé uniquement pour les patients avec métastases cérébrales connues ou suspectées. Les patients présentant une maladie de Gilbert, une maladie uniquement osseuse, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin en phase active ou une perforation gastro-intestinale

(GI), une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une hépatite B ou C active, ou ayant reçu un vaccin vivant depuis moins de 30 jours étaient exclus.

Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère d'efficacité principal était la survie sans progression (PFS) chez les patients sans métastases cérébrales à l'inclusion (BMNeg), selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 et évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) centralisée, en aveugle, constitué d'experts radiologues. Les critères d'efficacité secondaires étaient la PFS par CRI pour la population totale, en incluant tous les patients avec et sans métastases cérébrales, la survie globale (OS), le taux de réponse objective (ORR) et la durée de réponse (DOR).

L'analyse principale a inclus 235 patients BMNeg dans le groupe sacituzumab govitecan et 233 patients BMNeg dans le groupe TPC. L'analyse de la population totale a inclus 267 patients dans le groupe sacituzumab govitecan et 262 patients dans le groupe TPCPC. Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les patients BMNeg et la population totale.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des 529 patients à l'inclusion étaient: âge médian de 54 ans (intervalle : 27–82 ans ; 81% de patients âgés de moins de 65 ans) ; 99,6% de femmes ; 79% de caucasiens ; 12% de Noirs ; le nombre médian de traitements systémiques antérieurs est de 4 : 69% avaient déjà reçu 2 ou 3 lignes de chimiothérapie ; 31% avaient déjà reçu > 3 lignes de chimiothérapie ; 42% présentaient des métastases hépatiques ; 12% des métastases cérébrales ; 8% présentaient une mutation BRCA1/BRCA2. Tous les patients présentaient un score ECOG de 0 (43%) ou 1 (57%). Le délai médian entre le diagnostic de Stade 4 et l'entrée dans l'étude était de 16,2 mois (intervalle : -0,4 à 202,9 mois). Les chimiothérapies antérieures les plus fréquentes étaient cyclophosphamide (83%), anthracycline (83%) dont doxorubicine (53%), paclitaxel (78%), carboplatine (65%), capécitabine (67%), gemcitabine (36%), docétaxel (35%) et éribuline (33%). Globalement, 29% des patients avaient déjà reçu un traitement par PD-1/PD-L1 et 81% des patients avaient déjà reçu une radiothérapie (non-cérébrale). Treize pour cent des patients du groupe sacituzumab govitecan dans la population totale n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement systémique pour la maladie métastatique.

Les résultats d'efficacité dans la population BMNeg ont montré une amélioration statistiquement significative de la PFS et de l'OS avec le sacituzumab govitecan par rapport au TPC, avec des hazard ratios (HR) de 0,41 (n=468 ; IC 95% : 0,32, 0,52 ; p : <0,0001) et 0,48 (n=468 ; IC 95% : 0,38, 0,59 ; p : <0,0001), respectivement. La PFS médiane était de 5,6 mois vs 1,7 mois et l'OS médiane était de 12,1 mois vs 6,7 mois, chez les patients traités par sacituzumab govitecan et TPC, respectivement.

Les résultats d'efficacité dans la population totale étaient similaires à ceux observés dans la population BMNeg et sont résumés dans le Tableau 3, la Figure 1 et la Figure 2.

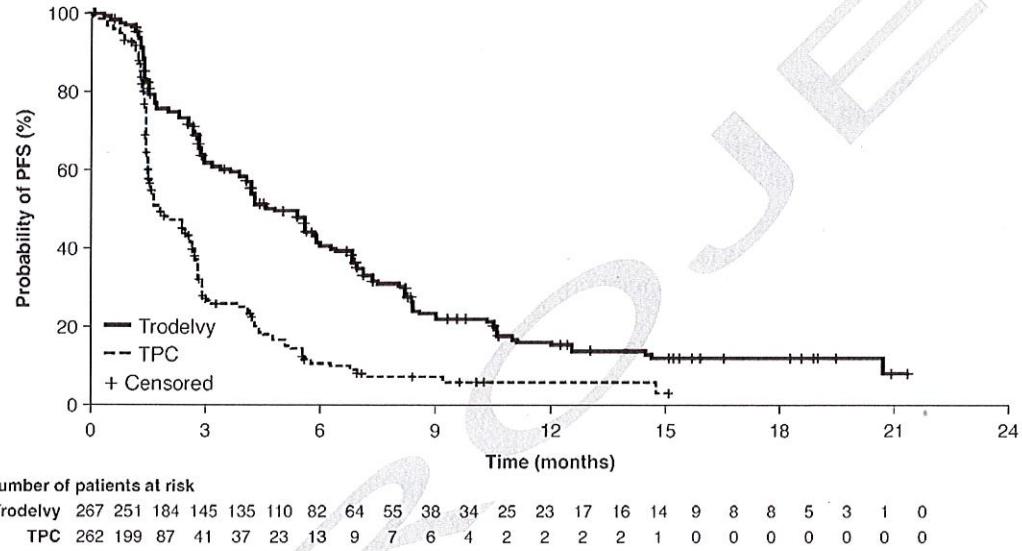
Tableau 3 : Critères d'efficacité (population totale)

	sacituzumab govitecan n=267	**Traitement au choix du médecin (TPC) n=262**
Survie sans progression [1]		
Nombre d'événements (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
PFS médiane, mois (IC 95%)	4,8 (4,1 ; 5,8)	1,7 (1,5 ; 2,5)
HR (IC 95%)	0,43 (0,35 ; 0,54)	
Valeur de p[2]	<0,0001	
Survie globale		
Nombre de décès (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
OS médiane, mois (IC 95%)	11,8 (10,5 ; 13,8)	6,9 (5,9 ; 7,7)
HR (IC 95%)	0,51 (0,41 ; 0,62)	
Valeur de p[2]	<0,0001	

Taux de réponse global (ORR)		
Nombre de répondeurs (%)	83 (31)	11 (4)
HR (IC 95%)	10,99 (5,66 ; 21,36)	
Valeur de p[3]	<0,0001	
Réponse complète, n (%)	10 (4)	2 (1)
Réponse partielle, n (%)	73 (27)	9 (3)
Durée de réponse (DOR)		
DOR médiane, mois (IC 95%)	6,3 (5,5 ; 9,0)	3,6 (2,8 ; NE)

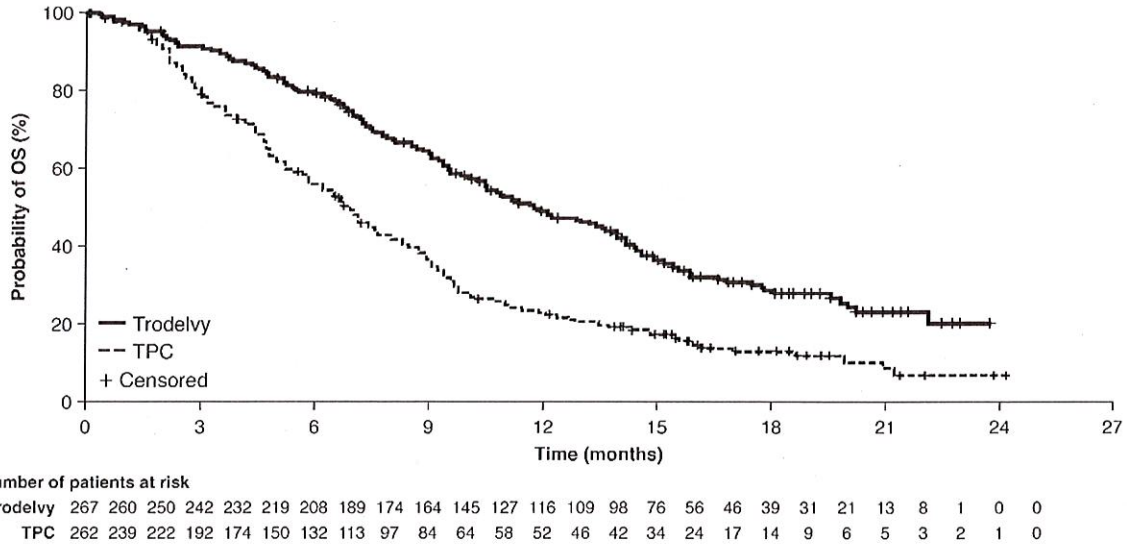
[1] La PFS est, par définition, le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de la première progression tumorale radiologique ou la date de décès (quelle qu'en soit la cause), selon l'évènement survenant en premier.
[2] Test log-rank stratifié, ajusté selon les facteurs de stratification : nombre de chimiothérapies antérieures, présence de métastases cérébrales à l'inclusion, et région.
[3] Test de Cochran-Mantel-Haenszel.
IC = Intervalle de confiance

Figure 1 : Survie sans progression (population totale) par BICR



PROJET

Figure 2 : Survie globale (population totale)



Number of patients at risk

Trodelvy	267	260	250	242	232	219	208	189	174	164	145	127	116	109	98	76	56	46	39	31	21	13	8	1	0	0
TPC	262	239	222	192	174	150	132	113	97	84	64	58	52	46	42	34	24	17	14	9	6	5	3	2	1	0

Analyse par sous-groupes

Dans les analyses pré-spécifiées en sous-groupes, l'amélioration de la PFS et de l'OS chez les patients traités par sacituzumab govitecan, comparé au TPC, étaient similaires entre les sous-groupes de patients, quels que soient l'âge, l'origine ethnique, le statut BCRA, le nombre de chimiothérapies antérieures pour la maladie métastatique, les traitements antérieurs par anthracycline ou PDL1, et la présence de métastases hépatiques.

Dans les analyses post hoc en sous-groupes, les améliorations de la PFS et de l'OS chez les patients traités par sacituzumab govitecan, comparé au TPC, dans le sous-groupe qui avait reçu une ligne de traitement systémique antérieur pour la maladie métastatique (13% de la population totale ; après rechute ou progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement systémique adjuvant/néo-adjuvant) étaient similaires à celles observées chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs pour la maladie métastatique.

Métastases cérébrales

Une analyse exploratoire de la PFS et de la OS chez les patients présentant des métastases cérébrales stables précédemment traitées, a montré un HR stratifié de 0,65 (n=61 ; IC 95% : 0,35 ; 1,22) et de 0,87 (IC 95% : 0,47 ; 1,63), respectivement. La PFS médiane était de 2,8 mois vs 1,6 mois ; l'OS médiane était de 6,8 mois vs 7,5 mois, chez les patients traités par sacituzumab govitecan et TPC, respectivement.

Expression de Trop-2

Des analyses complémentaires en sous-groupes ont été menées pour évaluer l'efficacité en fonction des niveaux d'expression de Trop-2 au niveau de la tumeur et les résultats étaient cohérents entre les différentes méthodes d'évaluation utilisées. Chez les patients ayant un faible niveau de Trop-2, en utilisant les quartiles de score H membranaire, le bénéfice du sacituzumab govitecan par rapport au TPC a été décrit pour la PFS, HR 0,64 (IC 95% : 0,37 ; 1,11) et l'OS, HR 0,71 (IC 95% : 0,42 ; 1,21).

Résultats rapportés par les patients (PRO)

Dans une analyse post-hoc, le traitement par sacituzumab govitecan, comparé au TPC, s'est traduit par une amélioration cliniquement pertinente de la plupart des domaines fonctionnels et symptomatiques du questionnaire EORTC-QLQ-C30, incluant l'état de santé général/la qualité de vie, les capacités physiques, les capacités émotionnelles, la fatigue, la douleur, la dyspnée, et l'insomnie. Bien que les patients sous sacituzumab govitecan aient rapportés une aggravation de la diarrhée comparés aux sujets sous TPC, cela ne s'est pas traduit par une diminution du statut fonctionnel et de la qualité de vie globale des patients.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec le sacituzumab govitecan dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation chez l'enfant ou l'adolescent).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique sérique du sacituzumab govitecan et du SN-38 a été évaluée dans l'étude IMMU-132 05 sur une population de patients atteints de mTNBC qui avaient reçu du sacituzumab govitecan en monothérapie, à la dose de 10 mg/kg. Les paramètres pharmacocinétiques du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des paramètres PK moyens (CV%) du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre

	Sacituzumab govitecan	**SN-38 libre**
C_{max} [ng/mL]	240 000 (22,2%)	90,6 (65,0%)
AUC_{0-168} [ng*h/mL]	5 340 000 (23,7%)	2 730 (41,1%)

C_{max} : concentration plasmatique maximale
AUC_{0-168} : aire sous la courbe de concentration plasmatique jusqu'à 168 heures

Distribution

D'après les analyses de pharmacocinétique de population, le volume de distribution du sacituzumab govitecan était de 2,96 L.

Élimination

La demi-vie moyenne du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre étaient de 15,3 et 19,7 heures, respectivement. D'après les analyses de pharmacocinétique de population, la clairance du sacituzumab govitecan est de 0,14 L/h.

Métabolisme

Il n'a pas été conduit d'études de métabolisme avec le sacituzumab govitecan.

Le SN-38 (la fraction "petite molécule" du sacituzumab govitecan) est métabolisé par l'UGT1A1.

Populations particulières

Les analyses pharmacocinétiques chez les patients traités par sacituzumab govitecan (n = 527) n'ont pas identifié d'effet de l'âge, de l'origine ethnique ou d'une insuffisance rénale légère sur la pharmacocinétique du sacituzumab govitecan.

Insuffisance rénale

Il est établi que l'élimination rénale ne contribue que de façon minime à l'excrétion du SN-38, la fraction "petite molécule" du sacituzumab govitecan. Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique du sacituzumab govitecan chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal (CrCl ≤ 15 mL/min).

Insuffisance hépatique

L'exposition au sacituzumab govitecan chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et AST > LSN, ou bilirubine > 1,0 à < 1,5 LSN et AST de tout niveau ; n = 59) est similaire à celle observée chez les patients à fonction hépatique normale (bilirubine ou AST < LSN ; n = 191).

L'exposition au sacituzumab govitecan chez les patients avec insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas établie. L'exposition au SN-38 peut être augmentée chez de tels patients, en raison de l'activité hépatique réduite de l'UGT1A1.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le SN-38 s'est révélé clastogène dans un test in vitro sur micronoyaux de cellules de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois) et n'a pas eu d'effet mutagène dans un test in vitro de mutations inverses sur cellules bactériennes (test d'Ames).

Dans une étude de toxicité par administration réitérée chez le singe cynomolgus, l'administration intraveineuse de sacituzumab govitecan a entraîné une atrophie de l'endomètre, une hémorragie utérine, une augmentation de l'atrésie folliculaire de l'ovaire, et une atrophie de l'épithélium vaginal aux doses ≥ 60 mg/kg (1,9 fois la dose recommandée chez l'humain, de 10 mg/kg selon une échelle pondérale allométrique).

Aucune toxicité n'a été attribuée au nouvel excipient, le MES, après évaluation dans deux tests in vitro de cytotoxicité, seul ou en association avec le sacituzumab govitecan, à des doses dépassant l'exposition clinique. En outre, la toxicité du MES a été évaluée dans une étude de toxicité chez la souris et deux études de toxicité par administration réitérée chez le singe. Aucun résultat indésirable ou toxicologiquement significatif n'a été observé pour le MES dans les études de toxicité par administration réitérée, aux concentrations dépassant l'exposition clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide 2-(N-morpholino) éthanosulfonique (MES)

Polysorbate 80 (E433)

Tréhalose dihydraté

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après reconstitution

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement pour préparer la solution diluée pour perfusion. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la poche de perfusion contenant la solution de **sacituzumab govitecan** peut être conservée au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant 4 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Ne pas congeler.

Garder le flacon dans son emballage afin de le protéger de la lumière.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre incolore de Type I, transparent, de 50 mL, avec bouchon en élastomère butylique, scellé par une bague en aluminium avec opercule détachable.

Chaque boîte contient un flacon

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sacituzumab govitecan est un médicament cytotoxique. Respectez les procédures spécifiques en vigueur pour la manipulation et l'élimination de ce type de produit

Reconstitution

- Calculer la dose requise (mg) de sacituzumab govitecan, en fonction du poids du patient au début de chaque cycle de traitement (ou plus fréquemment si le poids du patient a varié de plus de 10% depuis la perfusion précédente).
- Laisser le nombre requis de flacons revenir à température ambiante (20°C - 25°C).
- À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 20 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) dans chaque flacon de sacituzumab govitecan. Après reconstitution et dilution, la concentration finale est de 10 mg/mL
  Information importante :
  - *La quantité de principe actif cible par flacon de* sacituzumab govitecan *est de 200 mg. La quantité de principe actif indiquée sur l'étiquette (180 mg/flacon) représente la quantité minimale de principe actif pouvant être extraite du flacon..*
  - *Après reconstitution avec 20 ml de solution injectable de chlorure de sodium , en suivant les instructions figurant ci-dessus, la concentration résultante est de 10 mg/ml.*
- Remuer délicatement les flacons et laisser dissoudre pendant 15 minutes. Ne pas agiter. Le produit doit être examiné visuellement pour rechercher la présence de particules en suspension ou d'une coloration anormale avant l'administration. La solution doit être exempte de particules visibles, limpide et jaune. Ne pas utiliser la solution reconstituée si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Utiliser immédiatement pour préparer une solution diluée de sacituzumab govitecan pour perfusion.

Dilution

- Calculer le volume de solution reconstituée de sacituzumab govitecan nécessaire pour obtenir la dose appropriée en fonction du poids du patient.
- Déterminer le volume final de solution de perfusion pour administrer la dose appropriée, dans une fourchette de concentrations 1,1 mg/mL à 3, mg/mL de sacituzumab govitecan.
- Retirer et jeter de la poche de perfusion finale le volume de solution injectable à 9 mg/mL (0,9%) de chlorure de sodium qui est nécessaire pour obtenir la concentration en protéines indiquée après l'addition d'un volume prédéterminé de solution reconstituée de sacituzumab govitecan.
- Retirer la quantité calculée de solution reconstituée de sacituzumab govitecan du (des) flacon(s), au moyen d'une seringue. Jeter toute portion inutilisée restant dans le(s) flacon(s).

- Pour minimiser la formation de mousse, injecter lentement le volume requis de solution reconstituée de sacituzumab govitecan dans une poche de perfusion en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en copolymère éthylène/propylène. Ne pas agiter le contenu.
- Si nécessaire, ajuster le volume dans la poche de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) , afin d'obtenir une concentration de 1,1 mg/mL à 3,4 mg/mL (le volume total ne doit pas dépasser 500 mL). Seule une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) doit être utilisée, car la stabilité du produit reconstitué n'a pas été vérifiée avec d'autres solutions pour perfusion.
- Pour les patients dont le poids corporel est supérieur à 170 kg, diviser la dose totale de sacituzumab govitecan à parts égales entre deux poches de perfusion de 500 mL et perfuser séquentiellement, en 3 heures pour la première perfusion et 1-2 heures pour les perfusions suivantes.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la poche de perfusion contenant la solution de sacituzumab govitecanpeut être conservée au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant 4 heures, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Après la mise au réfrigérateur, administrer la solution diluée dans un délai maximum de 4 heures (y compris la durée de la perfusion). La poche de perfusion doit être recouverte pendant l'administration, jusqu'à ce que la perfusion soit terminée. Il n'est pas nécessaire de recouvrir les tubulures de perfusion ou d'utiliser des tubulures opaques pendant la perfusion.

Administration

- sacituzumab govitecan doit être administré en perfusion intraveineuse. Protéger la poche de perfusion de la lumière.
- Il est possible d'utiliser une pompe à perfusion.
- sacituzumab govitecan ne doit pas être mélangé, ou administré en perfusion, avec d'autres médicaments.
- Au terme de la perfusion, rincer les tubulures avec 20 mL de solution à 0,9% de chlorure de sodium pour injections.

Toute quantité inutilisée de médicament ou de déchet doit être éliminée conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

GILEAD SCIENCES SAS
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- CIP 34009 589 035 3 3 : Boite de 1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

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

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PROJET

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead 180 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

sacituzumab govitecan

Encadré

Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

Veuillez 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, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice ?

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

1. QU'EST-CE QUE TRODELVY ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Qu'est-ce que SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead est un médicament anticancéreux dont la substance active est le « sacituzumab govitecan ».

Dans quels cas SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead est-il utilisé

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead est utilisé pour traiter un certain type de cancer du sein chez l'adulte, appelé cancer du sein triple négatif.

Ce médicament est utilisé quand il n'est pas possible de retirer la tumeur par chirurgie, parce qu'elle s'est étendue à l'extérieur du sein (cancer localement avancé) ou s'est disséminée dans l'organisme (métastasé). Les patients doivent avoir déjà reçu au moins deux traitements avant de recevoir SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead, dont au moins un traitement pour une forme localement avancée ou métastasée du cancer.

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez des questions sur le mode d'action de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit.

Comment SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead fonctionne

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead agit en se fixant sur les cellules cancéreuses dans votre organisme. Le médicament pénètre ensuite dans les cellules cancéreuses et les détruit, aidant ainsi à combattre votre cancer.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SACITUZUMAB GOVITECAN GILEAD ?

Ne prenez jamais SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead si vous êtes **allergique au sacituzumab govitecan** ou à l'un des autres **composants** de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pourriez être allergique, demandez conseil à votre médecin ou parlez-en à votre infirmier/ère avant que l'on vous administre SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant que l'on vous administre SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead si :

- Vous vous savez porteur d'une mutation du gène UGT1A1*28,
- Vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse (voir rubrique «Grossesse, allaitement et fertilité»),
- Vous allaitez ou prévoyez d'allaiter (voir rubrique «Grossesse, allaitement et fertilité »),
- Vous avez présenté des problèmes après une quelconque perfusion dans le passé,
- Vous avez d'autres problèmes médicaux,

Avant de recevoir SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead, informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous :

- avez des problèmes de foie,
- êtes une femme en âge de procréer (voir « Grossesse, allaitement et fertilité »),
- prenez des médicaments pour traiter d'autres maladies (voir « Autres médicaments et Trodelvy »),
- avez présenté des problèmes après une quelconque perfusion dans le passé.

Surveillance pendant le traitement par SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead

Avant de débuter le traitement, votre médecin fera pratiquer des examens notamment :

- un bilan sanguin afin de vérifier votre numération formule sanguine.
- un test de grossesse si vous êtes une femme

Ces examens seront régulièrement contrôlés par votre médecin et il pourra être amené si nécessaire à modifier la posologie de votre traitement par SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant ou après votre traitement par SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead voir rubrique 4 pour plus d'informations) :

- Des démangeaisons, de la fièvre, une transpiration excessive, des difficultés pour respirer, un sifflement respiratoire, des douleurs dans la poitrine, des palpitations cardiaques, des frissons accompagnés d'une sensation de froid, des modifications soudaines de votre peau (rougeurs, papules). Ces signes peuvent être révélateurs d'une réaction d'hypersensibilité, ils surviennent surtout lors de la première perfusion. Votre médecin pourra vous administrer, avant la perfusion, un médicament pour aider à atténuer les symptômes. Votre médecin arrêtera la perfusion, ou en réduira la vitesse, si vous développez une grave réaction à la perfusion.

- De la fièvre (température de 38,5°C ou plus), des frissons ou des sueurs, de la toux ou un essoufflement, une diarrhée, des douleurs diverses (dentaire, anale, mal de gorge, à l'estomac, en urinant), des plaies dans la bouche, sensation de brûlure en urinant ou besoin fréquent d'uriner. Ces signes peuvent être révélateurs d'une infection en relation avec une diminution du nombre de vos globules blancs (neutropénie),

- Diarrhée, nausées et vomissements; ce sont des effets indésirables très fréquents qui peuvent devenir graves s'ils entraînent une déshydratation, Votre médecin vous prescrira des médicaments pour diminuer ces effets indésirables,

Votre médecin pourra ajuster, ou interrompre provisoirement ou définitivement votre traitement par SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead

Enfants et adolescents

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans, car il n'existe pas d'informations sur son utilisation dans ces populations.

Autres médicaments et SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead

Prévenez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez pris récemment ou seriez amené(e) à prendre **tout autre médicament**. Ceci inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.
D'autres médicaments peuvent modifier l'action de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead et augmenter ou diminuer le taux de médicament dans votre sang.

Cela inclut en particulier les produits suivants :
- **propofol**, administré comme anesthésique en chirurgie.
- **kétoconazole**, utilisé pour traiter les infections fongiques.
- **inhibiteurs de tyrosine kinase** utilisés pour traiter le cancer (médicaments finissant par« nib »).
- **carbamazépine** ou **phénytoïne** utilisés pour traiter l'épilepsie.
- **rifampicine** utilisée pour traiter la tuberculose.
- **antiviraux de la classe des inhibiteurs de protéase** utilisés pour traiter le VIH.

Grossesse, allaitement et fertilité

Information pour les femmes :

Grossesse :
- Vous devez éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par ce médicament,
- Informez votre médecin ou infirmier/ère avant que l'on vous administre SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez être enceinte ou prévoyez d'avoir un enfant.
- Si vous débutez une grossesse au cours du traitement par ce médicament, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. Votre médecin et vous déciderez si le bénéfice pour vous de poursuivre ce traitement est supérieur au risque pour votre bébé.

Allaitement
- On ne sait pas si SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead passe dans le lait maternel,
- Veuillez informer votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter,
- Vous ne devez pas allaiter pendant toute la durée du traitement par Trodelvy et pendant au moins 6 mois suivant la prise de la dernière perfusion,
- Discutez avec votre médecin de la meilleure manière de nourrir votre bébé pendant cette période

Contraception :

- Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception afin de ne pas être enceinte, pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 6 mois après la dernière perfusion de T **SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead**,

Test de grossesse :

- Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead et avant chaque administration de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead.

Information pour les hommes :

- Si votre partenaire débute une grossesse au cours de votre traitement par ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.

- Si votre partenaire est en âge de procréer, vous devez utiliser utilisez une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant 3 mois après la fin du traitement et votre partenaire doit utiliser une méthode efficace de contraception également,
- Renseignez-vous auprès de votre médecin sur les méthodes de contraception adéquates pour vous et votre partenaire,
- Aucun don ni conservation de sperme ne doit être effectué pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière perfusion.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trodelvy peut altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient donc d'être prudent(e) si vous conduisez ou si vous utilisez des outils ou des machines après avoir reçu SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead.

3. COMMENT PRENDRE SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead ?

Quelle dose vous est administrée ?

Votre médecin calculera votre dose de SACITUZUMAB GOVITECAN GileadLa dose dépendra de votre poids lors de l'initiation de votre traitement.

La dose recommandée de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead est de **10 mg par kg de poids corporel** le premier jour (J1) et le huitième jour (J8) d'un cycle de traitement de 21 jours. Le traitement sera poursuivi tant que vous percevez un bénéfice et que la tolérance au produit est acceptable. Ces effets seront surveillés par votre médecin.

Comment le médicament est-il administré
SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique sous la surveillance d'un médecin expérimenté,
SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère,
L'administration se fait par perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte) dans votre veine pendant plusieurs heures :

- **Première perfusion :** la première perfusion durera 3 heures.
- **Deuxième perfusion et suivantes :** les autres perfusions dureront 1 à 2 heures, si la première perfusion a été bien tolérée.

Pendant chaque perfusion et au cours des 30 minutes qui suivent, vous serez surveillé(e) attentivement pour détecter tout signe ou symptôme de réactions à la perfusion. Votre médecin arrêtera la perfusion, ou en réduira la vitesse, si vous développez une grave réaction à la perfusion.

Médicaments administrés au cours du traitement par SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead

Avant chaque perfusion de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead, vous recevrez des médicaments pour diminuer le risque de réactions liées à la perfusion. Ceux-ci peuvent inclure :

- des médicaments contre les réactions allergiques (antihistaminiques, corticoïdes)
- des médicaments contre les inflammations (corticoïdes)
- des médicaments contre la fièvre (tels que le paracétamol)

Vous pourrez également recevoir d'autres médicaments selon les symptômes que vous pourriez présenter.

Si vous avez reçu plus de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead que vous n'auriez dû

Comme la perfusion vous est administrée par votre médecin ou par une équipe expérimentée, un surdosage est peu probable. Si, par inadvertance, vous recevez plus de médicament que vous n'auriez dû, votre médecin vous surveillera et vous donnera un traitement supplémentaire si nécessaire.

Si vous oubliez votre rendez-vous prévu pour recevoir SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead

- **Appelez immédiatement votre médecin afin de reprogrammer votre rendez-vous.**
- **Il est très important que vous ne manquiez pas une administration de ce médicament.**

Si vous arrêtez le traitement par SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead

Vous ne devez pas arrêter le traitement avant le terme prévu sans en parler d'abord avec votre médecin.

Le traitement du cancer du sein par SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead exige normalement un certain nombre de perfusions. Le nombre de perfusions que vous devrez recevoir dépendra de votre réponse au traitement. Par conséquent, vous devez continuer de recevoir SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead même si vos symptômes s'améliorent, et ce jusqu'à ce que votre médecin décide que SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead peut être arrêté. Si le traitement est arrêté trop tôt, vos symptômes risquent de réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Effets indésirables graves
Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère **si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :**

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10).

- **Signes liés à une diminution du nombre de globules blancs (neutropénie)**:
  - fièvre (température de 38,5°C ou plus) : on parle de neutropénie fébrile
  - frissons ou sueurs
  - mal de gorge, plaies dans la bouche, ou douleur dentaire
  - douleur à l'estomac
  - douleur dans la région anale
  - douleur ou brûlure en urinant ou besoin fréquent d'uriner
  - diarrhée ou lésions autour de l'anus
  - toux ou essoufflement

- **Signes liés à une Réaction d'hypersensibilité (y compris réactions à la perfusion de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead) tels que**:
  - gonflement des lèvres, de la langue, des yeux, de la gorge ou du visage
  - gonflements ou éruption cutanée en relief, avec rougeurs et démangeaisons
  - apparition soudaine de bosses rouge pâle ou de plaques (papules) gonflées sur la peau
  - fièvre
  - crise soudaine de frissons intenses accompagnés d'une sensation de froid
  - transpiration excessive
  - sifflement respiratoire, serrement dans la poitrine ou la gorge, souffle court, sensations vertigineuses, sensation d'évanouissement, essoufflement
  - douleur dans la poitrine, palpitations cardiaques

Ces signes peuvent survenir surtout lors de la 1ère administration. Votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments, ou la perfusion pourra être ralentie ou arrêtée.

- **Diarrhées, Nausées, vomissements**

Autres effets indésirables possibles
Les autres effets indésirables sont mentionnés ci-dessous. Si l'un d'entre eux devient sévère ou grave, informez immédiatement votre médecin.

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)
- sensation de brûlure en urinant et besoin fréquent et urgent d'uriner
- toux, mal de gorge, nez qui coule, maux de tête et éternuements
- pâleur et sensation de fatigue (peuvent être les symptômes d'un manque de globules rouges dans le sang [anémie])
- diminution du nombre de globules blancs (lymphocytes ou leucocytes)
- perte d'appétit
- faible taux de potassium ou de magnésium dans le sang
- augmentation du taux de glucose dans le sang
- troubles du sommeil
- sensations vertigineuses
- constipation, douleur à l'estomac
- perte de cheveux, éruption cutanée, démangeaisons sur tout le corps
- douleurs dans le dos, douleurs aux articulations
- fatigue
- perte de poids

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- nez bouché
- douleur du visage, sifflement respiratoire
- symptômes pseudo-grippaux, herpès dans la bouche
- diminution du taux de phosphates ou de calcium dans le sang
- anxiété
- modification du goût
- saignement de nez, souffle court pendant l'effort, toux grasse
- inflammation et plaies dans la bouche, douleur dans la région supérieure de l'estomac, reflux, ballonnements
- sécheresse de la peau
- douleurs musculaires dans la poitrine, spasmes musculaires
- présence de sang dans les urines
- frissons
- augmentation d'une enzyme appelée phosphatase alcaline, tests sanguins liés à la coagulation anormaux.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead ?

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead vous sera administré dans un hôpital ou une clinique et le professionnel de santé sera responsable de sa conservation. Les conditions de conservation sont les suivantes :

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 le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C). Ne pas congeler.
Garder le flacon dans son emballage afin de le protéger de la lumière.

Une fois dilué, si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la poche de perfusion contenant la solution de SACITUZUMAB GOVITECAN Gileadpeut être conservée au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant 4 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution reconstituée est trouble ou à une coloration anormale.

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead est un médicament cytotoxique. Respectez les procédures spécifiques en vigueur pour la manipulation et l'élimination de ce type de produit.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead

- La substance active est le sacituzumab govitecan. Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 180 mg de sacituzumab govitecan. Après reconstitution, 1 mL de solution contient 10 mg de sacituzumab govitecan
- Les autres composants sont l'acide 2-(N-morpholino) éthanosulfonique (MES), le polysorbate 80 et le tréhalose dihydraté.

Comment se présente SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme d'une poudre blanchâtre ou jaunâtre pour solution à diluer pour perfusion, dans un flacon en verre. Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

GILEAD SCIENCES SAS
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

GILEAD SCIENCES SAS
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Fabricant

BSP PHARMACEUTICALS S.P.A.
VIA APPIA KM 65,561
04013 LATINA SCALO (LT)
ITALIE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

{MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

SACITUZUMAB GOVITECAN Gileadest un médicament cytotoxique. Respectez les procédures spécifiques en vigueur pour la manipulation et l'élimination de ce type de produit.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés ci-dessous.

Reconstitution

- Calculer la dose requise (mg) de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead, en fonction du poids du patient au début de chaque cycle de traitement (ou plus fréquemment si le poids du patient a varié de plus de 10 % depuis la perfusion précédente).
- Laisser le nombre requis de flacons revenir à température ambiante (20°C – 25°C).
- À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 20 mL d'une solution injectablede chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans chaque flacon de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead. Après reconstitution et dilution, la concentration finale est de 10 mg/mL.
  Information importante :
  - *La quantité de principe actif cible par flacon de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead est de 200 mg. La quantité de principe actif indiquée sur l'étiquette (180 mg/flacon) représente la quantité minimale de principe actif pouvant être Extraite du flacon.*
  - *Après reconstitution avec 20 ml de solution injectable de chlorure de sodium , en suivant les instructions figurant ci-dessus, la concentration résultante est de 10 mg/ml.*
- Remuer délicatement les flacons et laisser dissoudre pendant 15 minutes. Ne pas agiter. Le produit doit être examiné visuellement pour rechercher la présence de particules en suspension ou d'une coloration anormale avant l'administration. La solution doit être exempte de particules visibles, limpide et jaune. Ne pas utiliser la solution reconstituée si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Utiliser immédiatement pour préparer une solution diluée de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead pour perfusion.

Dilution

- Calculer le volume de solution reconstituée de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead nécessaire pour obtenir la dose appropriée en fonction du poids du patient.
- Déterminer le volume final de solution de perfusion pour administrer la dose appropriée, dans une fourchette de concentrations 1,1 mg/mL à 3,4 mg/mL de sacituzumab govitecan.
- Retirer et jeter de la poche de perfusion finale le volume de solution injectable à 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium qui est nécessaire pour obtenir la concentration en sacituzumab govitecan indiquée après l'addition d'un volume prédéterminé de solution reconstituée de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead.
- Retirer la quantité calculée de solution reconstituée de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead du (des) flacon(s), au moyen d'une seringue. Jeter toute portion inutilisée restant dans le(s) flacon(s).
- Pour minimiser la formation de mousse, injecter lentement le volume requis de solution reconstituée de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead dans une poche de perfusion en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en copolymère éthylène/propylène. Ne pas agiter le contenu.
- Si nécessaire, ajuster le volume dans la poche de perfusion avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) , afin d'obtenir une concentration de 1,1 mg/mL à 3,4 mg/mL (le volume total ne doit pas dépasser 500 mL). Seule une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) doit être utilisée, car la stabilité du produit reconstitué n'a pas été vérifiée avec d'autres solutions pour perfusion.
- Pour les patients dont le poids corporel est supérieur à 170 kg, diviser la dose totale de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead à parts égales entre deux poches de perfusion de 500 mL et perfuser séquentiellement, en 3 heures pour la première perfusion et 1-2 heures pour les perfusions suivantes.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la poche de perfusion contenant la solution de SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead peut être conservée au réfrigérateur (2°C – 8°C) pendant 4 heures, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Après la mise au réfrigérateur, administrer la solution diluée dans un délai maximum de 4 heures (y compris la durée de la perfusion). La poche de perfusion doit être recouverte pendant l'administration, jusqu'à ce que la perfusion soit terminée. Il n'est pas nécessaire de recouvrir les tubulures de perfusion ou d'utiliser des tubulures opaques pendant la perfusion.

Administration

- SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead doit être administré en perfusion intraveineuse. Protéger la poche de perfusion de la lumière.
- Il est possible d'utiliser une pompe à perfusion.

- SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead ne doit pas être mélangé, ou administré en perfusion, avec d'autres médicaments.
- Au terme de la perfusion, rincer les tubulures avec 20 mL de solution à 0,9 % de chlorure de sodium pour injection.

Toute quantité inutilisée de médicament ou de déchet doit être éliminée conformément aux exigences locales.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur (Carton)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead 180 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

sacituzumab govitecan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un flacon de poudre contient 180 mg de sacituzumab govitecan. Après reconstitution, 1 mL de solution contient 10 mg de sacituzumab govitecan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide 2-(N-morpholino) éthanosulfonique (MES), polysorbate 80, tréhalose dihydraté

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.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Le médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé selon la réglementation locale en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

GILEAD SCIENCES SAS
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Exploitant

GILEAD SCIENCES SAS
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : XXXXX

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

MEDICAMENT NECESSITANT UNE SURVEILLANCE PARTICULIERE PENDANT LE TRAITEMENT. 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de l'absence d'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

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead 180 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

sacituzumab govitecan

Pour administration intraveineuse, après reconstitution et dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

180 mg

10 mg/mL après reconstitution

6. AUTRES

Cytotoxique