

Levallois-Perret, 24 décembre 2021,

Objet : Rappel du risque d'effets indésirables cutanés graves avec enfortumab vedotin

Madame, Monsieur, chère consœur, cher confrère,

Nous relayons par la présente des informations importantes qu'Astellas Pharma Global Development, Inc. ("Astellas") souhaiterait vous rappeler concernant le profil de sécurité d'enfortumab vedotin.

Résumé sur le profil de sécurité

- Des réactions cutanées graves, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (TEN) d'évolution fatale, sont survenues chez des patients traités par enfortumab vedotin (au cours des essais cliniques ou dans son utilisation dans le cadre de l'accès compassionnel).
- Ces effets cutanés sont survenus essentiellement au cours du premier cycle de traitement par enfortumab vedotin mais peuvent aussi survenir plus tard.

Notamment 2 cas dans le cadre de l'accès compassionnel, en France :

- Un patient de 67 ans, traité par Enfortumab Vedotin en accès compassionnel pour un carcinome urothélial rénal droit métastatique, a présenté une toxidermie de grade 3/éruption cutanée après 2 doses de traitement (environ 12 jours après le début du traitement). Après quelques jours, suite à la 3^{ème} dose l'éruption cutanée a progressé en un érythème diffus, le patient a également présenté une pancytopenie, une thrombopénie, une dermatite bulleuse, une neutropénie fébrile de grade 4, une appendicite et une insuffisance rénale aigue. Le patient a été admis en soin intensif 19 jours après le début du traitement, et a présenté des éruptions cutanées bulleuses étendues et un sepsis sévère. A une date non précisée le patient a présenté une défaillance multiviscérale et il est décédé 22 jours après le début du traitement.
- Un patient âgé de 75 ans, traité par Enfortumab Vedotin en accès compassionnel, pour un carcinome urothélial métastatique en 3^{ème} ligne a présenté après 2 doses de traitement (environ 11 jours après le début du traitement) un exanthème médicamenteux symétrique intertrigineux et des plis de flexion (SDRIFE). Le jour suivant le patient a développé une pancytopenie, de la fièvre et une insuffisance rénale aigue dans un contexte d'insuffisance rénale chronique. En quelques jours, les lésions cutanées du patient et la condition générale ont empiré malgré un traitement antibiotique. le patient a présenté une défaillance multiviscérale et il est décédé 18 jours après le début du traitement.

Astellas Pharma

26 quai Charles Pasqua – CS 90067 – 92309 Levallois-Perret Cedex - France
Tel: +33 155 91 75 00 Fax: +33 155 91 75 68

Ces effets indésirables cutanés ainsi que leur gestion sont résumés dans les documents listés ci-dessous. Ces documents sont fournis comme documentation de référence à tous les médecins participant au programme d'accès compassionnel d'enfortumab vedotin EV-902 :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit de PADCEV aux Etats-Unis (daté de Nov 2021)
- La brochure investigateur enfortumab vedotin, édition n° 10 (datée du 12 mars 2021)
- « *EV-902 Enfortumab Vedotin Risk Language Reference Information* », version 1.0 (daté du 22 juin 2021)
- Le plan de traitement de l'accès compassionnel d'enfortumab vedotin (daté du 01 mars 2021)

Réactions cutanées graves liées à enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin est un conjugué anticorps-médicament (ADC) ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Des niveaux faibles à modérés de nectine-4 sont également exprimés dans les tissus normaux, y compris les kératinocytes de la peau, les glandes sudoripares et les follicules pileux. Ainsi, les réactions cutanées sont des événements indésirables (EI) d'intérêt dans toutes les études cliniques évaluant enfortumab vedotin.

Une analyse cumulative des données de sécurité post-commercialisation du 18 décembre 2019 (date d'approbation d'enfortumab vedotin aux États-Unis) au 22 octobre 2020, a permis d'identifier des cas d'effets indésirables cutanés graves chez 15 patients traités par enfortumab vedotin, dont certains avec une issue fatale. Ces réactions sont survenues principalement au cours du premier cycle de traitement et peuvent mettre en jeu le pronostic vital, voire être fatales. Les EI rapportés dans ces cas comprenaient le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (5 cas), des cloques (3 cas), la dermatite bulleuse (3 cas), l'exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament (SDRIFE ; 2 cas), et un cas de dermatite exfoliative, d'éruption exfoliative, de nécrose épidermique, de cloque oropharyngée, de stomatite et de nécrolyse épidermique toxique (TEN).

Dans les études évaluant enfortumab vedotin en traitement de monothérapie du carcinome urothélial, des effets indésirables graves (EIG) de type cutané ont été rapportés chez 11 des 749 patients (1,5 %) et constituaient en dermatite bulleuse (0,4 %), éruption d'origine médicamenteuse (0,4 %), cloque (0,1 %), conjonctivite (0,1 %), SJS (0,1 %), stomatite (0,1 %) et éruption cutanée toxique (0,1 %).

Recommandations à l'attention des médecins prescripteurs d'enfortumab vedotin

Il convient de conseiller aux patients de contacter immédiatement leur médecin traitant s'ils présentent des signes et des symptômes de réactions cutanées, d'anomalies des muqueuses orales et oculaires, y compris de mucosite ou de conjonctivite. Dès le premier cycle et tout au long du traitement, surveiller étroitement les patients pour détecter les réactions cutanées. Pour les réactions cutanées légères à modérées, envisager un traitement approprié, tel que des corticostéroïdes topiques et des antihistaminiques, comme cliniquement indiqué. En cas de rash ou de réactions cutanées de grade 2, envisager de suspendre l'administration d'enfortumab vedotin. En cas de rash cutané ou de réactions cutanées sévères (grade 3) ou de suspicion de SJS ou de TEN, suspendre l'administration d'enfortumab vedotin et envisager une orientation vers

Astellas Pharma

26 quai Charles Pasqua – CS 90067 – 92309 Levallois-Perret Cedex - France
Tel: +33 155 91 75 00 Fax: +33 155 91 75 68

des soins spécialisés. Arrêter définitivement l'administration d'enfortumab vedotin chez les patients présentant un SJS ou un TEN confirmé, ou des réactions cutanées de grade 4 ou de grade 3 récurrentes.

En cas de réaction cutanée de grade 2 ou 3, si la toxicité revient à un niveau \leq grade 1 ou revient au niveau de base, il est possible de reprendre le traitement au même niveau de dose ou envisager une réduction de la dose d'un niveau (cf tableau ci-dessous en annexe).

Déclaration des effets secondaires

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Veillez contacter le médecin du programme d'accès compassionnel EV 902 d'Astellas aux Etats-Unis pour des informations complémentaires si nécessaire :

Maria Matsangou, MD
Medical Director, Astellas Pharma Global Development, Inc.
Mobile: +1-847-224-6830 / Email: maria.matsangou@astellas.com

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, chère consœur, cher confrère, en l'assurance de notre considération.



Valérie LACAMOIRE
Directeur Affaires Réglementaires
Pharmacien Responsable Intérimaire

Annexe : Tableaux de réduction de dose recommandée en cas d'effets indésirables cutanés

	Niveau de dose
--	----------------

Astellas Pharma

26 quai Charles Pasqua – CS 90067 – 92309 Levallois-Perret Cedex - France
Tel: +33 155 91 75 00 Fax: +33 155 91 75 68

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

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<p>Pour les rashes cutanés ou les réactions cutanées de grade 1, le patient peut continuer à la même dose. Voir également la rubrique Rash cutané lié à enfortumab vedotin ci-dessous pour la prise en charge recommandée de du rash cutané.</p>	<p>Continuer à la même dose.</p> <p>En cas d'aggravation des rashes cutanés ou des réactions cutanées, envisager de suspendre le traitement par enfortumab vedotin jusqu'à ce que la toxicité revienne à un niveau \leq grade 1 ou revienne au niveau de base, puis reprendre le traitement à la même dose ou envisager une réduction de la dose d'un niveau. Voir également la rubrique Rash cutané lié à enfortumab vedotin ci-dessous pour la prise en charge recommandée du rash cutané.</p>	<p>En cas de rashes ou de réactions cutanées de grade 3, suspendre le traitement par enfortumab vedotin jusqu'à ce que la toxicité revienne à un niveau \leq grade 1 ou revienne au niveau de base, puis reprendre le traitement au même niveau de dose ou envisager une réduction de la dose d'un niveau. Voir également la rubrique Rash cutané lié à enfortumab vedotin ci-dessous pour la prise en charge recommandée du rash cutané.</p> <p>En cas de suspicion de SJS ou de TEN, ne pas administrer enfortumab vedotin. Envisager d'adresser le patient à un dermatologue/spécialiste pour un diagnostic et des soins spécialisés. Les patients qui présentent un SJS ou un TEN confirmé ou des éruptions récurrentes \geq grade 3 doivent voir leur traitement définitivement interrompu.</p>	<p>En cas de SJS ou TEN confirmé, ou de rash ou de réactions cutanées de grade 4, arrêter définitivement le traitement.</p>