

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trodelvy 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 200 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

Trodelvy est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique (voir rubrique 4.2 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Trodelvy doit être prescrit et administré aux patients uniquement par des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des médicaments anticancéreux et administré dans un environnement où des appareils de réanimation sont disponibles.

Sélection des patients

Cancer du sein HER2-négatif

Les patients traités par le sacituzumab govitecan doivent avoir un statut tumoral HER2-négatif documenté, défini comme un score IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-, déterminés en utilisant un dispositif médical de Diagnostic In Vitro (DIV) portant le marquage CE. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, le statut HER2 doit être déterminé à l'aide d'un autre test validé (voir rubrique 5.1).

Posologie

La dose 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.

Traitement préventif

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

Modifications de dose en cas de réactions liées à la perfusion

La vitesse de perfusion du sacituzumab govitecan doit être ralentie, ou la perfusion interrompue, si le patient développe une réaction liée à la perfusion. L'administration du sacituzumab govitecan doit être définitivement arrêtée en cas de réactions liées à la perfusion engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

Modifications de dose en cas d'effets indésirables

Les modifications de dose pour gérer les effets indésirables du sacituzumab govitecan sont indiquées dans le Tableau 1. La dose de sacituzumab govitecan ne doit pas être réaugmentée après avoir été réduite pour cause d'effets indésirables.

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 moins si indication clinique OU Neutropénie fébrile de grade 3-4 OU Au moment du traitement programmé, neutropénie de grade 3-4 qui retarde l'administration de 2 ou 3 semaines pour revenir au grade ≤ 1	Première	Administrer du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) dès qu'il y a indication clinique
	Deuxième	Réduire la dose de 25% : administrer du G-CSF dès qu'il y a indication clinique
	Troisième	Réduire la dose de 50% : administrer du G-CSF dès qu'il y a indication clinique
	Quatrième	Arrêter le traitement : administrer du G-CSF dès qu'il y a indication clinique
Au moment du traitement programmé, neutropénie de grade 3-4 qui retarde l'administration de plus de 3 semaines pour revenir au grade ≤ 1	Première	Arrêter le traitement : administrer du G-CSF dès qu'il y a indication clinique
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 anti-diarrhéiques, OU Autre toxicité non-hématologique de grade 3-4 persistant > 48 heures malgré un traitement médical optimal, OU Au moment du traitement programmé, toxicité hématologique non-neutropénique ou toxicité non-hématologique de grade 3-4, qui retarde l'administration de 2 ou 3 semaines pour revenir au grade ≤ 1	Première	Réduire la dose de 25%
	Deuxième	Réduire la dose de 50%
	Troisième	Arrêter le traitement

Effet indésirable	Survenue	Modification de dose
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 revenant pas au grade ≤ 1 au bout de 3 semaines	Première	Arrêter le traitement

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'a pas été observé de différence d'efficacité cliniquement significative du sacituzumab govitecan entre les patients de ≥ 65 ans et les patients de < 65 ans. 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.

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 $\leq 1,5$ 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 présentant : des taux de bilirubine sérique $> 1,5$ LSN, ou d'AST ou d'ALT > 3 LSN chez les patients ne présentant pas de métastases hépatiques, ou d'AST ou d'ALT > 5 LSN chez les patients présentant des métastases hépatiques. L'utilisation du sacituzumab govitecan doit être évitée chez ces patients.

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 ou modérée.

Le sacituzumab govitecan n'a pas été étudié chez des patients présentant 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.

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.

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 la (les) perfusion(s) précédente(s) a (ont) été tolérée(s).

Les patients doivent être surveillés pendant chaque perfusion et pendant au moins 30 minutes après chaque perfusion pour détecter d'éventuels signes ou symptômes de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Neutropénie

Le sacituzumab govitecan peut provoquer une neutropénie sévère ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Des infections fatales dans un contexte de neutropénie ont été observées dans les essais cliniques avec le sacituzumab govitecan. Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré si le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à $1\,500/\text{mm}^3$ à J1 d'un cycle, ou si le nombre de neutrophiles est inférieur à $1\,000/\text{mm}^3$ 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 neutropénie fébrile. Un traitement par facteur de croissance de la lignée granuleuse (G-CSF) 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). Dans certains cas, la diarrhée a entraîné une déshydratation et subséquemment une lésion rénale aiguë. Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré en cas de diarrhée de grade 3-4 au moment où le traitement est prévu, et le traitement ne doit être poursuivi que lorsque la diarrhée est revenue à un grade ≤ 1 (voir rubriques 4.2 et 4.8). À l'apparition d'une diarrhée, et si aucune cause infectieuse ne peut être identifiée, un traitement par loperamide doit être instauré. D'autres soins de support (p. ex. apport hydro-électrolytique) peuvent également être prescrits 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 attentivement 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 vomissements 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 où le traitement est prévu, et le traitement doit être poursuivi avec des soins de support seulement lorsque l'événement indésirable est revenu à un grade ≤ 1 (voir rubrique 4.2). Il est également possible d'employer d'autres antiémétiques et soins de support selon la situation clinique. Des médicaments à emporter à domicile doivent être remis à tous les patients avec des instructions claires pour la prévention et le traitement des nausées et des 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, sont associés à une activité réduite de cette enzyme.

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 associés à une activité réduite de l'UGT1A1, autres que l'allèle UGT1A1*28, peuvent être présents dans certaines populations. Les

patients connus pour avoir une activité réduite de l'UGT1A1 doivent être surveillés attentivement pour d'éventuels effets indésirables. Lorsqu'il n'est pas connu, il n'est pas nécessaire d'analyser le statut UGT1A1 car la prise en charge des effets indésirables, y compris les modifications de dose recommandées, sera la même pour tous les patients.

Toxicité embryofœtale

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 qui se divisent rapidement. 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).

Sodium

Ce médicament sera préparé pour être administré avec une solution contenant du sodium (voir rubrique 6.6), ce qui doit être pris en compte vis-à-vis de l'apport total en sodium du patient, toutes sources confondues, par jour.

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

Aucune étude d'interactions n'a été menée.

Inhibiteurs de l'UGT1A1

L'administration concomitante de sacituzumab govitecan avec des inhibiteurs de 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 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, ritonavir, tipranavir).

D'après les données limitées disponibles chez les patients ayant reçu des inhibiteurs (N = 16) ou des inducteurs (N = 5) de l'UGT1A1 pendant leur traitement par sacituzumab govitecan, les expositions au SN-38 libre chez ces patients étaient comparables à celles des patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur ou d'inducteur de l'UGT1A1.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 6 mois qui suivent la dernière dose.

Les hommes qui ont des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par sacituzumab govitecan et durant les 3 mois qui suivent la dernière dose.

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 qui se divisent rapidement.

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 deviennent enceintes 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 1 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). Aucune donnée relative à l'effet du sacituzumab govitecan sur la fertilité n'est disponible chez l'homme.

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, par exemple sensation vertigineuse, fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par sacituzumab govitecan étaient : neutropénie (67,6%), nausées (62,6%), diarrhée (62,5%), fatigue (61,5%), alopecie (45,6%), anémie (40,7%), constipation (36,2%), vomissements (33,6%), perte d'appétit (25,7%), dyspnée (22,1%) et douleurs abdominales (20,2%).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient la neutropénie (50,7%), la leucopénie (10,5%), la diarrhée (10,3%), l'anémie (9,3%), la fatigue (6,8%), la neutropénie fébrile (6,1%), l'hypophosphatémie (4,2%), la dyspnée (3,1%), la lymphopénie (2,9%) les douleurs abdominales (2,8%), les nausées (2,8%), les vomissements (2,5%), l'hypokaliémie (2,5%), la pneumonie (2,3%) et l'augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (2,2%).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par sacituzumab govitecan étaient la neutropénie fébrile (4,8%), la diarrhée (3,9%), la neutropénie (2,6%) et la pneumonie (2%).

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les données cumulées de trois études cliniques impliquant 688 patients qui ont reçu le sacituzumab govitecan à la dose de 10 mg/kg de poids corporel pour le traitement d'un cancer du sein métastatique triple-négatif et RH+/HER2-. Dans cet ensemble de données, la durée médiane d'exposition au sacituzumab govitecan était de 4,63 mois.

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, où une 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ 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 gravité.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Classe de système d'organes (SOC) MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations		

	Très fréquent	Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Sepsis Pneumonie Grippe Bronchite Rhinopharyngite Sinusite Herpes buccal
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Très fréquent	Neutropénie ¹ Anémie ² Leucopénie ³ Lymphopénie ⁴
	Fréquent	Neutropénie fébrile Thrombopénie ⁵
Affections du système immunitaire		
	Très fréquent	Hypersensibilité ⁶
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Très fréquent	Diminution de l'appétit Hypokaliémie Hypomagnésémie
	Fréquent	Déshydratation Hyperglycémie Hypophosphatémie Hypocalcémie Hyponatrémie
Affections psychiatriques		
	Très fréquent	Insomnie
	Fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux		
	Très fréquent	Céphalées Etourdissement
	Fréquent	Dysgueusie
Troubles vasculaires		
	Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Très fréquent	Dyspnée ⁷ Toux
	Fréquent	Épistaxis Toux grasse Rhinorrhée Congestion nasale Syndrome de toux des voies aériennes supérieures
Affections gastro-intestinales		
	Très fréquent	Diarrhée Vomissements Nausées Constipation Douleur abdominale
	Fréquent	Colite neutropénique ⁸ Colite Stomatite Douleur abdominale haute Dyspepsie Reflux gastro-œsophagien Distension abdominale
	Peu fréquent	Entérite
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
	Très fréquent	Alopécie

		Eruption cutanée Prurit
	Fréquent	Eruption maculo-papuleuse Hyperpigmentation de la peau Dermatite acnéiforme Peau sèche
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
	Très fréquent	Douleurs dorsales Arthralgie
	Fréquent	Douleur musculo-squelettique thoracique Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires		
	Fréquent	Hématurie Protéinurie Dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Très fréquent	Fatigue ⁹
	Fréquent	Douleurs Frissons
Investigations		
	Fréquent	Perte de poids Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline Allongement du temps de céphaline activée Augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
	Peu fréquent	Réaction à la perfusion

1 : Inclut les termes préférentiels suivants : neutropénie ; diminution du nombre de neutrophiles.

2 : Inclut les termes préférentiels suivants : anémie ; baisse du taux d'hémoglobine ; diminution du nombre d'hématies.

3 : Inclut les termes préférentiels suivants : leucopénie ; diminution du nombre de leucocytes.

4 : Inclut les termes préférentiels suivants : lymphopénie ; diminution du nombre de lymphocytes.

5 : Inclut les termes préférentiels suivants : thrombopénie ; diminution du nombre de plaquettes

6 : 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 ; rhinite allergique ; sifflement respiratoire ; œdème ; urticaire ; réaction anaphylactique ; ulcération buccale ; exfoliation cutanée ; œdème de la langue ; constriction du pharynx.

7 : Inclut les termes préférentiels suivants : dyspnée ; dyspnée d'effort.

8 : Inclut le terme préférentiel de colite neutropénique et événements rapportés sous « entérocolite neutropénique » (typhlite).

9 : Inclut les termes préférentiels suivants : fatigue, asthénie.

Description de certains effets indésirables

Neutropénie

Le délai médian de survenue d'une neutropénie (y compris d'une neutropénie fébrile) après le début du premier cycle de traitement était de 16 jours. La durée médiane de la neutropénie était de 8 jours.

Une neutropénie est survenue chez 67,6% (465/688) des patients traités par sacituzumab govitecan, incluant une neutropénie de grade 3-4 chez 50,7% des patients. La neutropénie a été la cause d'une réduction de dose chez 12,4% (65/688) des patients. Une colite neutropénique a été observée chez 1% (7/688) des patients.

Une neutropénie fébrile est survenue chez 6,1% (42/688) des patients traités par sacituzumab govitecan. La neutropénie fébrile a été la cause d'une réduction de dose chez 2,9% (15/688) des patients.

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

L'incidence des neutropénies de grade 3-4 était de 60,6% (43/71) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 52,9% (144/272) chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 49,1% (140/285) chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage. L'incidence des neutropénies fébriles de grade 3-4 était de 14,1% (10/71) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 5,9% (16/272) chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 4,6%

(13/285) chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage. L'incidence des anémies de grade 3-4 était de 15,5% (11/71) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 7,4% (20/272) chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 8,1% (23/285) chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage.

Comparativement aux patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage, le délai médian de survenue d'une neutropénie et d'une anémie était plus court chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28.

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 62,5% (430/688) des patients traités par sacituzumab govitecan. Une diarrhée de grade 3 est survenue chez 10,3% (71/688) des patients. Trois patients sur 688 (< 1%) ont arrêté le traitement pour cause de diarrhée.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, rapportées jusqu'à la fin de la journée suivant l'administration, sont survenues chez 33,0% (227/688) des patients traités par sacituzumab govitecan. Une hypersensibilité de grade ≥ 3 est survenue chez 1,7% (12/688) des patients traités par sacituzumab govitecan. L'incidence des réactions d'hypersensibilité entraînant un arrêt définitif du traitement par sacituzumab govitecan était de 0,1% (1/688).

Immunogénicité

Dans les études cliniques menées chez des patients traités par sacituzumab govitecan, 9 (1,1%) des 785 patients ont développé des anticorps dirigés contre le sacituzumab govitecan ; 6 de ces patients (0,8% de l'ensemble des patients traités par sacituzumab govitecan) présentaient des anticorps neutralisants dirigés contre le sacituzumab govitecan.

Populations particulières

Il n'a pas été observé de différence de taux d'arrêt du traitement pour cause d'événements indésirables entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients de moins de 65 ans atteints de mTNBC. Chez les patients atteints de cancer du sein RH+/HER2-, le taux d'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables était plus élevé chez les patients âgés de 65 ans et plus (14%) que chez les patients plus jeunes (3%).

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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. 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 attentivement 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 pharmaco-thérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, autres anticorps monoclonaux, code ATC : L01FX17.

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

Les données cliniques relatives au CSTN non résecable ou métastatique (ASCENT) sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Trodelvy dans le cadre de son AMM – voir [RCP TRODELVY](#).

Cancer du sein RH+/HER2- non résecable ou métastatique (TROPiCS-02)

L'efficacité du sacituzumab govitecan a été évaluée dans l'étude multicentrique randomisée en ouvert TROPiCS-02 (IMMU-132-09), conduite chez 543 patients atteints de cancer du sein RH+, HER2- (défini comme IHC \leq 2+ ou FISH négative) localement avancé non résecable ou métastatique (dont la maladie a progressé après l'un des traitements suivants, quel que soit le contexte : un inhibiteur de CDK 4/6, une hormonothérapie et un taxane ; les patients ont reçu au moins deux chimiothérapies antérieures pour une maladie métastatique (dont l'une pouvait être néo-adjuvante ou adjuvante en cas de progression ou de récurrence survenue sous 12 mois).

Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir soit le sacituzumab govitecan 10 mg/kg en perfusion intraveineuse à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours (n = 272), soit le TPC (n = 271). Le TPC a été déterminé par l'investigateur avant la randomisation, parmi l'un des traitements suivants en monothérapie : éribuline (n = 130), vinorelbine (n = 63), gemcitabine (n = 56) ou capécitabine (n = 22). La randomisation a été stratifiée en fonction des chimiothérapies antérieures au stade métastatique (2 vs 3-4), de l'existence de métastases viscérales (oui vs non) et d'une hormonothérapie au stade métastatique pendant au moins 6 mois (oui vs non).

Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. L'administration du sacituzumab govitecan était autorisée au-delà d'une progression selon les critères RECIST si le patient était cliniquement stable et considéré par l'investigateur comme tirant un bénéfice clinique du traitement. Le critère principal d'efficacité était la SSP, déterminée par Comité de Revue Indépendant (CRI) selon les critères RECIST v.1.1. Les autres critères d'efficacité étaient la SG, le TRO par CRI et la DDR par CRI.

L'âge médian de la population d'étude était de 56 ans (intervalle : 27-86 ans) et 26% des patients avaient 65 ans ou plus. Presque tous les patients étaient de sexe féminin (99%). La majorité des patients étaient de la population caucasienne (67%) ; 4% étaient de la population Noire, 3% étaient de la population Asiatique et 26% étaient d'origine ethnique inconnue. Le nombre médian de traitements systémiques reçus par les patients était de 7 (intervalle : 3 – 17) tous stades confondus et de 3 chimiothérapies systémiques antérieures (intervalle : 0 – 8) au stade métastatique. Environ 42% des patients ont reçu 2 chimiothérapies antérieures au stade métastatique, tandis que 58% ont reçu 3 ou 4 chimiothérapies antérieures. Les patients avaient un score ECOG de 0 (45%) ou 1 (55%). La majorité des patients avaient uniquement des résultats IHC (74%), 37% étaient IHC 0 ; 29% étaient IHC 1+ et 7% étaient IHC2+. Parmi les patients ayant des résultats IHC et ISH (19%), 14% étaient IHC 2+/ISH-. Quarante-vingt-quinze pour cent des patients avaient des métastases viscérales. La plupart des patients avaient reçu une hormonothérapie au stade métastatique pendant \geq 6 mois (86%).

Le sacituzumab govitecan a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP par CRI et de la SG versus TPC.. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 4 et les Figures 3 et 4.

Tableau 4 : Critères d'efficacité – Analyse finale

	Sacituzumab govitecan N=272	TPC N=271
Survie sans progression par CRI¹		
SSP médiane, mois (IC 95%)	5,5 (4,2 ; 7,0)	4,0 (3,1 ; 4,4)
Hazard ratio (HR) (IC 95%)	0,661 (0,529 ; 0,826)	
Valeur de p ²	0,0003	
Taux de SSP à 12 mois, % (IC 95%)	21,3 (15,2 ; 28,1)	7,1 (2,8 ; 13,9)
Survie globale		
SG médiane, mois (IC 95%)	14,4 (13,0 ; 15,7)	11,2 (10,1 ; 12,7)
HR (IC 95%)	0,789 (0,646 ; 0,964)	
Valeur de p ²	0,0200	
Taux de réponses objectives par CRI		

Nombre de répondeurs (%)	57 (21,0%)	38 (14,0%)
Odds ratio (IC 95%)	1,625 (1,034 ; 2,555)	
Valeur de p	0,0348	
Durée de réponse (DDR) par CRI		
DDR médiane, mois (IC 95%)	8,1 (6,7 ; 9,1)	5,6 (3,8 ; 7,9)

¹ La SSP est, par définition, le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de la première progression radiologique de la maladie 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 au stade métastatique (2 vs 3-4), présence de métastases viscérales (oui/non) et hormonothérapie au stade métastatique pendant au moins 6 mois (oui/non).

CRI = Comité de Revue Indépendant ; IC = Intervalle de confiance

Figure 3 : Survie sans progression par CRI

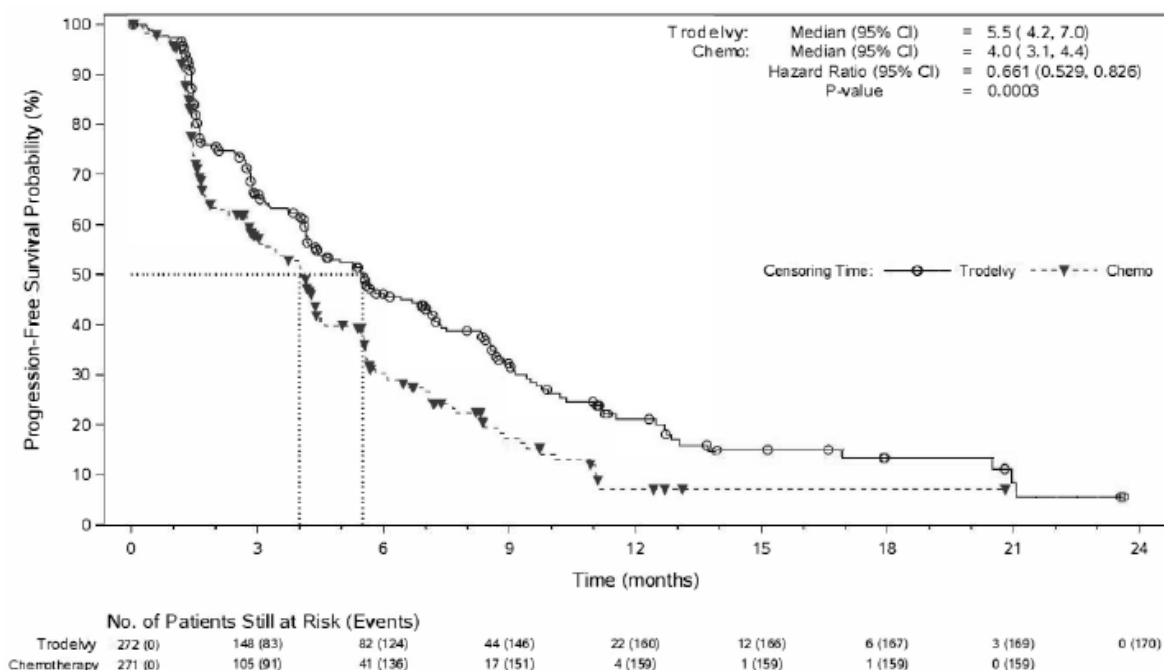
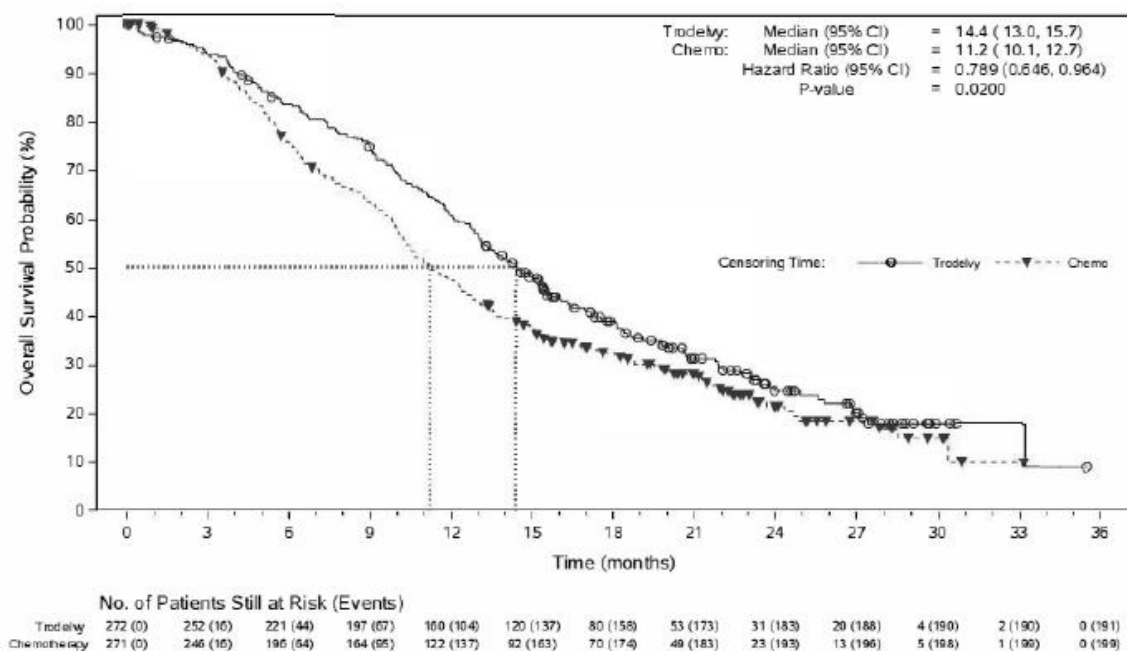


Figure 4 : Survie globale



Résultats rapportés par les patients (PRO)

Les symptômes rapportés par les patients et la qualité de vie liée à la santé ont été évalués au moyen du questionnaire de qualité de vie QLQ-C30 de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC). Un délai significativement plus long avant la première détérioration de l'état de santé global/QOL de l'EORTC - QLQ-C30 [HR = 0,751 (IC 95% : 0,612 ; 0,922 ; p = 0,0059)] et de la fatigue [HR = 0,732 (IC 95% : 0,598 ; 0,894 ; p = 0,0021)] a été démontré chez les patients traités par sacituzumab govitecan versus TPC. Une analyse exploratoire ad hoc a été menée pour évaluer la variation par rapport à l'inclusion des domaines de capacité fonctionnelle (*physical functioning*) et de capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir (*role functioning*) du questionnaire de l'EORTC QLQ-C30, selon un modèle mixte pour mesures itératives (MMRM). Cette analyse a démontré une différence de variation globale, par la méthode des moindres carrés (MMC), pour la capacité fonctionnelle par rapport à l'inclusion en faveur du groupe SG versus groupe TPC (IC 95% : 0,87 ; 6,86 ; p = 0,012). Ces résultats doivent être interprétés en prenant en considération le design de l'étude en ouvert et donc pris avec précaution.

Analyse par sous-groupes

L'amélioration de la SSP par CRI et de la SG était généralement cohérente dans les sous-groupes pré-spécifiés. Dans une analyse de sous-groupe basée sur un petit échantillon de patients sans métastase viscérale (n=26), la SSP médiane était de 9,1 mois contre 5,6 mois ; la SG médiane était de 12,8 mois contre 22,4 mois, chez les patients traités par sacituzumab govitecan et TPC, respectivement.

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 ASCENT sur une population de patients atteints de mTNBC qui avaient reçu du sacituzumab govitecan en monothérapie, à la dose de 10 mg/kg de poids corporel. Les paramètres pharmacocinétiques du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des paramètres PK moyens (CV%) du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre

	Sacituzumab govitecan	SN-38 libre
C _{max} [ng/mL]	242 000 (22%)	91 (65%)
AUC ₀₋₁₆₈ [ng*h/mL]	5 560 000 (24%)	2 730 (41%)

C_{max} : concentration plasmatique maximale

AUC₀₋₁₆₈ : aire sous la courbe de concentration plasmatique jusqu'à 168 heures

Distribution

D'après les analyses de pharmacocinétique de population, le volume de distribution à l'équilibre du sacituzumab govitecan était de 3,58 L.

Élimination

La demi-vie d'élimination médiane (t_{1/2}) du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre chez les patients atteints de cancer du sein triple négatif métastatique étaient de 23,4 et 17,6 heures, respectivement. D'après les analyses de pharmacocinétique de population, la clairance du sacituzumab govitecan est de 0,128 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 = 789) n'ont pas identifié d'effet de l'âge, de l'origine ethnique et d'une insuffisance rénale légère ou modérée sur la pharmacocinétique du sacituzumab govitecan.

Insuffisance rénale

Il est établi que l'élimination rénale ne contribue que de façon minimale 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 sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal (CrCl \leq 15 mL/min).

Insuffisance hépatique

L'exposition au sacituzumab govitecan chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et AST $>$ LSN, ou bilirubine $>$ 1,0 à \leq 1,5 LSN et AST de tout niveau ; n = 257) est similaire à celle observée chez les patients à fonction hépatique normale (bilirubine ou AST \leq LSN ; n = 526).

L'exposition au sacituzumab govitecan et au SN-38 libre chez les patients avec insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas établie.

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 répétée 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 \geq 60 mg/kg (1,9 fois la dose recommandée chez l'humain, de 10 mg/kg selon une échelle pondérale allométrique).

Les données non cliniques concernant le nouvel excipient MES ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme, d'après les études conventionnelles de toxicité à doses répétées et de génotoxicité.

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 diluée peut être conservée au réfrigérateur (2°C – 8°C) pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri 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 contenant 200 mg de sacituzumab govitecan.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Trodely 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 Trodelvy, 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. Après reconstitution et dilution, la concentration finale 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 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 pour perfusion.

Dilution

- Calculer le volume de solution reconstituée 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 de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) qui correspond au volume nécessaire de la solution reconstituée.
- Retirer la quantité calculée de solution reconstituée 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 dans une poche de perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou en éthylène-acétate de vinyle. 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. Seule une solution injectable de chlorure de sodium 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.

- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la poche de perfusion contenant la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (2°C – 8°C) pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Après la mise au réfrigérateur, administrer la solution diluée à une température ambiante allant jusqu'à 25°C dans un délai maximum de 8 heures (y compris la durée de la perfusion).

Administration

- Trodelvy doit être administré en perfusion intraveineuse. Protéger la poche de perfusion de la lumière. 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.
- Il est possible d'utiliser une pompe à perfusion.
- Trodelvy 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 injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Élimination

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

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 550 852 5 6 : 1 flacon(s) en verre de 50 ml.

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement : {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.