

## 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

**ZIIHERA 300 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 300 mg de zanidatamab.

Après reconstitution, une ampoule à usage unique contient 50 mg/mL de zanidatamab.

La solution pour perfusion diluée doit avoir une concentration finale de 0.4 à 6.0 mg/mL de zanidatamab (voir rubrique 6.6).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanche

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

ZIIHERA est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif IHC3+ non résecable, localement avancé ou métastatique, qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique contenant de la gemcitabine et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

ZIIHERA doit être initié par un spécialiste en oncologie ou par un médecin compétent en cancérologie.

Sélectionner les patients atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif non résecable, localement avancé ou métastatique, précédemment traité sur la base d'une surexpression de la protéine HER2 dans des échantillons tumoraux.

#### **Posologie**

La dose recommandée de ZIIHERA est de 20 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (tous les 14 jours) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour la durée de perfusion, voir tableau 3.

#### *Prémédication*

Administrer la prémédication 30 à 60 minutes avant chaque perfusion de ZIIHERA afin de prévenir une éventuelle réaction liée à la perfusion. Il est recommandé que la prémédication inclue un corticoïde, un antihistaminique et des antipyrétiques (voir rubrique 4.4).

#### *Modifications de la dose en cas de dysfonction ventriculaire gauche*

Evaluer la fonction ventriculaire gauche à l'initiation et après 2 mois de traitement, puis toutes les 12 semaines. Les recommandations de modification de dose en cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) sont indiquées dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Modifications de dose en cas de dysfonction ventriculaire gauche**

	Sévérité	Modification du traitement
Dysfonction ventriculaire gauche (voir rubrique 4.4)	Diminution absolue de $\geq 16$ points de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par rapport à la valeur initiale avant traitement.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Différer le traitement par ZIIHERA pendant au moins 4 semaines.</li> <li>Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 4 semaines.</li> </ul>
	Valeur de la FEVG en dessous de la limite de la normale et diminution absolue de $\geq 10$ points par rapport à la valeur initiale avant traitement.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reprendre le traitement dans les 4 à 8 semaines, si la FEVG revient dans les limites de la normale et que la diminution absolue est de <math>\leq 15</math> points par rapport à la valeur initiale.</li> <li>Si après 8 semaines de suspension du traitement la FEVG n'est pas revenue à 15% ou moins de la valeur initiale, arrêter définitivement le traitement.</li> </ul>
Insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque symptomatique grade $\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre le traitement par ZIIHERA, et consulter un cardiologue. Si la présence d'une insuffisance cardiaque symptomatique est confirmée, arrêter définitivement le traitement.</li> </ul>

Modifications de la dose en cas de réaction liée à la perfusion

La gestion des réactions liées à la perfusion peut nécessiter une diminution de la vitesse de perfusion, une interruption de la perfusion ou une interruption du traitement par ZIIHERA, comme décrit dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Modification de la dose et de la durée de perfusion en cas de réactions liées à la perfusion**

	Sévérité	Modification du traitement
Réactions liées à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Légère (Grade 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réduire le débit de perfusion de 50 %.</li> <li>Reprendre la perfusion à 50 % du débit de perfusion initial une fois que les symptômes ont disparu.</li> </ul>
	Modérée (Grade 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre immédiatement la perfusion.</li> <li>Mettre en place un traitement approprié.</li> <li>Reprendre la perfusion à 50 % du débit de perfusion précédent une fois que les symptômes ont disparu.</li> </ul>

	Sévère (Grade 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre immédiatement la perfusion.</li> <li>• Mettre rapidement en place un traitement approprié.</li> <li>• Ne pas reprendre avant que les symptômes n'aient disparu.</li> <li>• Reprendre la perfusion à 50 % du débit de perfusion précédent à la dose programmée suivante une fois que les symptômes ont disparu.</li> <li>• Arrêter définitivement en cas de récurrence de réactions de Grade 3.</li> </ul>
	Mettant en jeu le pronostic vital (Grade 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre immédiatement la perfusion.</li> <li>• Mettre rapidement en place un traitement approprié.</li> <li>• Arrêter définitivement.</li> </ul>

Modification de traitement en cas de toxicité pulmonaire

	Sévérité	Modification du traitement
Toxicité pulmonaire	Grade ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suspendre le traitement par Ziihera en cas de symptômes suggérant une pneumopathie inflammatoire ou une maladie pulmonaire interstitielle de grade ≥ 2, en attendant la confirmation par imagerie et tests de la fonction pulmonaire.</li> <li>• Arrêter définitivement en cas de maladie pulmonaire interstitielle confirmée de grade ≥ 2 liée au traitement</li> </ul>

Dose manquée

Si un patient manque une dose de zanidatamab, administrer la dose planifiée dès que possible. Ajuster le calendrier d'administration afin de maintenir un intervalle de 2 semaines entre les doses.

Populations particulières

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe 30 à 89 mL/min estimé en utilisant la formule CKD-EPI). ZIIHERA n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, dialysés ou non (voir rubrique 5.2).

*Atteinte hépatique*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients présentant une atteinte hépatique légère (bilirubine totale  $\leq$  limite supérieure de la normale (LSN) et ASAT  $>$  LSN ou bilirubine totale comprise entre 1 et 1,5 fois la LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT). ZIIHERA n'a pas été évalué chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée (1,5 fois LSN  $<$  bilirubine totale  $\leq$  3 fois LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT) ou sévère (bilirubine totale  $>$  3 fois la LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT) (voir rubrique 5.2).

#### *Sujets âgés*

Il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du zanidatamab chez les patients âgés de 65 ans et plus, aucun ajustement de dose n'est donc nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de ZIIHERA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### **Mode d'administration**

ZIIHERA est administré par perfusion intraveineuse. Ne pas administrer par intraveineuse rapide ni en bolus unique rapide.

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

**Tableau 3. Durées de perfusion recommandées**

Dose	Durée de la perfusion
Première et deuxième	120-150 minutes
Troisième et quatrième	90 minutes, si les perfusions précédentes ont été bien tolérées
Suivantes	60 minutes, si les perfusions précédentes ont été bien tolérées

### **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

#### Toxicité embryo-fœtale

Sur la base du mécanisme d'action, ZIIHERA pourrait entraîner des effets délétères chez le fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. Il n'y a pas de données chez l'homme ou chez l'animal sur l'utilisation de ZIIHERA au cours de la grossesse. Sur la base de rapports de post-commercialisation concernant d'autres anticorps dirigés contre HER2, l'utilisation au cours de la grossesse a entraîné des cas d'oligohydramnios ou de séquence d'oligohydramnios se manifestant par une hypoplasie pulmonaire, des anomalies du squelette et une mortalité néonatale (voir rubrique 4.6)

#### Contraception et grossesse

Les patients doivent être informés d'éviter une grossesse pendant qu'ils reçoivent ZIIHERA. Un test de grossesse doit être effectué avant d'initier un traitement par ZIIHERA afin d'exclure une grossesse.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant qu'ils reçoivent ZIIHERA et pendant 4 mois après la dernière dose de ZIIHERA (voir rubrique 4.6).

### Dysfonction ventriculaire gauche

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées avec des médicaments qui bloquent l'activité HER2, y compris ZIIHERA. Évaluer la FEVG par échocardiographie ou ventriculographie isotopique (MUGA) avant l'initiation de ZIIHERA et après 2 mois de traitement, puis toutes les 12 semaines pour s'assurer que la FEVG est dans les limites de la normale. Si la FEVG a baissé et ne s'est pas améliorée, ou si elle a continué à baisser lors de l'évaluation suivante, l'arrêt de ZIIHERA doit être sérieusement envisagé, comme recommandé dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique grade  $\geq 2$ , suspendre le traitement par ZIIHERA, et consulter un cardiologue. Si la présence d'une insuffisance cardiaque symptomatique est confirmée, arrêter définitivement le traitement, comme recommandé dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Les patients avec une FEVG  $<50\%$  ne sont pas éligibles à l'accès précoce.

### Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) $\geq 2$

Les patients avec un indice de performance ECOG  $\geq 2$  étaient exclus de l'essai clinique (voir rubrique 5.1). Le profil de sécurité dans cette population n'est pas établi et l'inclusion de ces patients devra faire l'objet d'une validation en réunion de concertation multidisciplinaire en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque individuel.

### Réactions liées à la perfusion

ZIIHERA peut causer des réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.8). Avant chaque dose de ZIIHERA, administrer des prémédications pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.2).

Surveiller les patients pour détecter des signes et symptômes de réactions liées à la perfusion au cours de l'administration, et selon la situation clinique une fois la perfusion terminée. S'assurer de disposer de traitements et d'équipement d'urgence pour utilisation immédiate pour le traitement de réactions liées à la perfusion et gérer les réactions liées à la perfusion selon les recommandations du tableau 2 (voir rubrique 4.2).

### Toxicité pulmonaire

Surveiller les patients pour détecter des signes et symptômes de toxicité pulmonaire. En cas de symptômes suggérant une pneumopathie inflammatoire ou une maladie pulmonaire interstitielle de grade  $\geq 2$ , suspendre le traitement par Ziihera en attendant la confirmation par imagerie et tests de la fonction pulmonaire.

En cas de maladie pulmonaire interstitielle confirmée de grade  $\geq 2$  liée au traitement, arrêter définitivement le traitement (voir rubrique 4.2).

### Contenu en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il est donc quasiment dépourvu de sodium.

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

Aucune étude d'interaction spécifique pour évaluer le potentiel d'interactions médicamenteuses de ZIIHERA n'a été réalisée. ZIIHERA est un anticorps dont il n'est pas attendu qu'il impacte les enzymes du cytochrome P450. De plus, ZIIHERA n'est pas connu pour cibler des mécanismes liés à des cytokines pro-inflammatoires ou tout mécanisme lié à des cytokines pro-inflammatoires pouvant impacter la pharmacocinétique de médicaments concomitants.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes**

Afin d'exclure une grossesse, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'initiation de ZIIHERA.

Sur la base du mécanisme d'action, le zanidatamab pourrait entraîner des effets délétères chez l'embryon et le fœtus en cas d'administration pendant la grossesse. Les patients avec des partenaires en âge de procréer et les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement avec ZIIHERA et pendant les 4 mois suivant la dernière dose de zanidatamab.

## **Grossesse**

Sur la base du mécanisme d'action, le zanidatamab pourrait entraîner des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'existe pas de données humaines ou animales sur l'utilisation du zanidatamab pendant la grossesse. Dans des rapports post-commercialisation concernant un autre anticorps dirigé contre HER2, l'utilisation pendant la grossesse a entraîné des cas d'oligohydramnios et de séquence d'oligohydramnios se manifestant par une hypoplasie pulmonaire, des anomalies du squelette et une mortalité néonatale. ZIIHERA n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception. Informez les patientes des risques potentiels pour le fœtus.

Surveillez les femmes ayant reçu ZIIHERA pendant la grossesse ou dans les 4 mois précédant la conception pour détecter un oligohydramnios. En cas d'oligohydramnios, effectuez des tests fœtaux adaptés à l'âge gestationnel et conformes aux recommandations locales de prise en charge.

## **Allaitement**

On ne sait pas si le zanidatamab est excrété dans le lait maternel, ni quel effet il a sur un enfant allaité ou sur la production de lait.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par ZIIHERA chez la femme. Cette considération doit aussi prendre en compte la période sans traitement de 4 mois (voir rubrique 5.2).

## **Fertilité**

Des études de fertilité n'ont pas été conduites avec le zanidatamab.

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

ZIIHERA peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De la fatigue a été rapportée lors de l'utilisation de ZIIHERA. Par conséquent, il convient de conseiller aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

#### **Résumé du profil de sécurité**

Des effets indésirables graves sont survenus chez 13,8 % des patients atteints de cancer des voies biliaires qui ont reçu ZIIHERA à la dose de 20 mg/kg, administré en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (N=80).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (chez  $\geq 2$  % des patients) étaient diarrhée et fatigue.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients atteints de cancer des voies biliaires ( $\geq 20$  % des patients) étaient diarrhée, réaction liée à la perfusion, douleur abdominale, anémie, fatigue, alanine aminotransférase augmentée et aspartate aminotransférase augmentée.

#### **Liste tabulée des effets indésirables**

La sécurité de ZIIHERA a été déterminée dans l'étude 203 (Cohorte 1), un essai ouvert, multi-cohorte et multicentrique qui a traité 80 patients adultes atteints de cancer des voies biliaires. Dans l'étude, tous les grades d'événements indésirables ont été collectés de manière prospective et systématique. Les patients ont reçu ZIIHERA à la dose de 20 mg/kg administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines.

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 ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 4. Événements indésirables rapportés chez les patients recevant ZIIHERA en monothérapie dans l'étude 203 (Cohorte 1)**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
------------------------------	-----------	---------------------

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Diarrhée
		Douleur abdominale <sup>a</sup>
		Nausées
		Vomissements
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue <sup>b</sup>
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Très fréquent	Réaction liée à la perfusion
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée
		Aspartate aminotransférase augmentée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très fréquent	Appétit diminué
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent	Rash <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Douleur abdominale inclut Douleur abdominale et douleur abdominale supérieure

<sup>b</sup> Fatigue inclut Asthénie et Fatigue.

<sup>c</sup> Rash inclut Dermate acnéiforme, Rash, Rash maculo-papulaire, et Urticaire.

Les événements indésirables cliniquement significatifs suivants sont décrits plus en détail dans d'autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit :

#### Description de certains effets indésirables

##### *Réaction liée à la perfusion*

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez des patients traités avec ZIIHERA dans les études cliniques. Dans l'étude 203 (cohorte 1), l'incidence des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou plus était de 1,3 %. Le délai médian d'apparition après la première dose était de 1 jour (intervalle : 1, 130 jours). Tous les événements se sont résolus. Aucun événement n'a entraîné l'arrêt de ZIIHERA ni la réduction de la dose. La perfusion a été interrompue en raison de cet événement chez 26,3 % des patients.

##### *Immunogénicité*

L'incidence observée des anticorps anti-médicament dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. Les différences dans les méthodes de test empêchent toute comparaison significative de l'incidence des anticorps anti-médicament (ADA) dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence de l'ADA dans d'autres études.

Le zanidatamab est classé comme molécule à faible risque de provoquer une réponse immunitaire sur la base de l'évaluation des facteurs de risque d'immunogénicité et de la faible incidence d'ADA observée à ce jour dans les études cliniques (1,6 % [3 sur 183 participants évaluables] et 1,2 % [1 sur 85 participants évaluables] dans les études 101 et 203, respectivement). Il n'y a aucun impact apparent des ADA sur la pharmacocinétique

#### **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, la dose maximale testée a été de 30 mg/kg. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré si nécessaire.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) Code ATC : L01FD07**

#### Mécanisme d'action

Le zanidatamab est un anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G d'isotype 1 (IgG1) ciblant HER2. Le zanidatamab est biparatopique, se liant simultanément en trans à deux sites distincts de HER2 : le domaine extracellulaire juxtamembranaire (ECD4) et le domaine de dimérisation (ECD2). La réticulation HER2 due à la liaison trans conduit au regroupement des récepteurs et à une puissante activation de la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). De plus, le zanidatamab intervient dans la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP). La réticulation de HER2 induite par le zanidatamab entraîne également une réduction de la phosphorylation de l'EGFR, de HER2 et de HER3, ainsi que de la signalisation intracellulaire en aval via les voies de la protéine kinase activée par mitogène (MAP) et de la phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K), conduisant à une inhibition de la prolifération des cellules tumorales dépendante et indépendante du ligand. Ces mécanismes du zanidatamab contribuent à l'effet global d'inhibition de la croissance tumorale et de mort cellulaire des cellules cancéreuses/tumorales in vitro et in vivo.

#### Electrophysiologie cardiaque

Le zanidatamab n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'allongement de l'intervalle QTc à la dose de 20 mg/kg une fois toutes les 2 semaines (Q2W) chez les participants atteints d'un cancer localement avancé (non résécable) et/ou métastatique exprimant HER2

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de ZIIHERA a été évaluée dans la cohorte 1 (N = 80) de l'étude ZWI-ZW25-203 (étude 203), un essai multicentrique, en ouvert, à un seul bras de patients atteints d'un cancer des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique, qui avaient reçu au moins un schéma antérieur de chimiothérapie systémique contenant de la gemcitabine pour une maladie avancée, qui ont connu une progression de la maladie ou développé une intolérance au traitement antérieur le plus récent, et dont la tumeur a été testée HER2-positif (IHC 3+/ISH amplifié ou IHC 2+/ISH amplifié) dans les 6 mois dans un laboratoire central.

Les patients ont reçu ZIIHERA toutes les 2 semaines à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse. ZIIHERA a été administré jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à une toxicité inacceptable. Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective confirmé (TROc) et la durée de réponse (DR), tels que déterminés par une revue centralisée indépendante (RCI) selon les Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides (RECIST) v1.1.

L'âge médian était de 64 ans (intervalle : 32 à 79 ans), 49 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus ; 56 % étaient des femmes ; 65 % étaient asiatiques, 29 % étaient blancs. Tous les patients avaient un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'inclusion de 0 (28 %) ou 1 (73 %). Cinquante et un pour cent des patients avaient un cancer de la vésicule biliaire, 29 % un cholangiocarcinome intrahépatique et 20 % un cholangiocarcinome extrahépatique. Quarante et un pour cent des patients avaient déjà reçu plus d'une ligne de traitement pour une maladie métastatique ou localement avancée.

Les résultats d'efficacité dans le sous-groupe IHC3+ (N = 62) sont résumés dans le tableau 5.

#### **Tableau 5. Résultats d'efficacité dans l'étude 203**

Réponse évaluée par le Comité de Revue Indépendant*	Etude 203 Cohorte 1 sous-groupe IHC3+
<b>Taux de Réponse Objective confirmée (TROc)</b>	<b>N=62</b>
n	32
% (IC à 95 %)	51,6 (38,6 ;64,5)
Réponse complète, n (%)	2 (3,2)
Réponse partielle, n (%)	30 (48,4)
<b>Durée de Réponse (DR) †</b>	<b>N=32</b>
Médiane, mois (IC à 95 %)	14,9 (7.4 ; NE)

†Basé sur l'estimation Kaplan-Meier

NE = non estimable

Date de gel des données (Data cut off, DCO) 28 juillet 2023

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du zanidatamab a présenté une cinétique non linéaire avec une clairance plus rapide à de faibles doses allant de 5 à 30 mg/kg. Après la première dose, la moyenne géométrique de la  $C_{max}$  du zanidatamab était proportionnelle à la dose lors de l'augmentation des doses, tandis que l'exposition systémique totale ( $ASC_{0-\infty}$ ) était plus que proportionnelle à la dose lors de l'augmentation des doses. Les indices d'accumulation moyens géométriques basés sur le  $C_{min}$  à l'état d'équilibre étaient d'environ 2,7 pour la dose de 20 mg/kg de zanidatamab toutes les 2 semaines (Q2W). L'exposition au zanidatamab et les paramètres pharmacocinétiques observés après la première administration au cours du premier cycle et à l'état d'équilibre, sur la base du plan d'échantillonnage disponible, sont décrits dans le tableau 6.

La pharmacocinétique du zanidatamab après une perfusion intraveineuse chez des participants atteints de cancers exprimant HER2 a été évaluée dans une analyse de modèle pharmacocinétique de population menée auprès de 279 participants. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, il est estimé que les participants atteints de CVB ont une clairance typique de 0,0115 L/h, un volume de distribution central ( $V_c$ ) typique de 3,51L, un volume de distribution périphérique ( $V_p$ ) typique de 3,95L et une demi-vie ( $t_{1/2}$ ) estimée à environ 21 jours. Sur la base de la  $t_{1/2}$  estimée, il faudrait environ 3,5 mois (c'est-à-dire 5 demi-vies) pour atteindre l'état d'équilibre après l'administration de doses multiples de zanidatamab.

**Tableau 6. Etude 203 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique [pourcentage de coefficient de variation]) du zanidatamab suivant la première administration à la dose de 20mg/kg toutes les 2 semaines au cours du cycle 1 et à l'état d'équilibre chez les patients atteints de cancer des voies biliaires**

Cycle	$C_{max}$ (µg/mL)	$C_{min}$ (µg/mL)	$ASC_{0-\tau}$ (jours*µg/mL)
<b>Cycle 1 N=19</b>	455,3 (16,25)	68,3 (42,93)	2276,6 (22,69)
<b>Cycle 4 ou plus (état d'équilibre) N=8</b>	600,0 (22,18)	177,7 (29,57)	3975,5 (22,48)

Abréviations :  $ASC_{0-\tau}$  = aire sous la courbe pendant l'intervalle d'administration ; CL = clairance;  $C_{max}$  = concentration maximale;  $C_{min}$  = concentration minimale; Q2W = une fois toutes les 2 semaines

Note : Le cycle 1 et le cycle 4 sont désignés "première dose" et "état d'équilibre", respectivement; ces termes sont interchangeables.

### **Absorption**

ZIIHERA est administré par perfusion intraveineuse.

### **Distribution**

Après administration intraveineuse, le zanidatamab subit une élimination de la circulation biphasique. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, les participants présentant un cancer des voies biliaires HER2-

amplifié avaient une prédiction de volume de distribution central (Vc) typique de 3,51 L et un volume de distribution périphérique (Vp) typique de 3,95 L.

### **Élimination**

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, les participants atteints de cancer des voies biliaires avaient une prédiction de clairance typique de 0,0115 L/h et une t1/2 estimée à environ 21 jours à l'état d'équilibre pour le zanidatamab administré à raison de 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

### **Populations particulières**

Selon l'analyse pharmacocinétique, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zanidatamab n'a été observée en fonction de l'âge (24 à 88 ans), du sexe, de la race (blanche, noire, asiatique), de la taille de la tumeur (12-313 mm), de l'expression de HER2 (0 à 3+ par IHC), la concentration du domaine extracellulaire (DEC) HER2 soluble et le poids corporel (35,4 kg à 128 kg).

### **Insuffisance rénale**

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zanidatamab n'a été observée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (DFGe de 30 à 89 ml/min estimé à l'aide de l'équation CKD-EPI). La pharmacocinétique du zanidatamab chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance rénale terminale avec ou sans hémodialyse est inconnue.

### **Atteinte hépatique**

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zanidatamab n'a été observée en cas d'atteinte hépatique légère (bilirubine totale  $\leq$  limite supérieure de la normale (LSN) et ASAT  $>$  LSN ou bilirubine totale entre 1 et 1,5 fois la LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT). La pharmacocinétique du zanidatamab chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ( $1,5 <$  bilirubine totale  $\leq$  3 LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT) ou sévère (bilirubine totale  $>$  3 LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT) est inconnue.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

### **Cancérogénèse**

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérogène du zanidatamab.

### **Genotoxicité**

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel mutagène du zanidatamab.

### **Toxicité à doses répétées**

Dans une étude de toxicité à doses répétées chez des singes cynomolgus, le zanidatamab n'a eu aucun effet indésirable pendant 13 semaines de traitement avec des doses allant jusqu'à 150 mg/kg par semaine.

### **Toxicité sur la reproduction et le développement**

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée avec le zanidatamab. Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le zanidatamab. Dans une étude de toxicité à doses répétées chez des singes cynomolgus, le zanidatamab n'a eu aucun effet sur les organes reproducteurs mâles et femelles pendant 13 semaines de traitement avec des doses allant jusqu'à 150 mg/kg par semaine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Polysorbate 20

Succinate disodique

Acide succinique

Saccharose

Eau pour injection

## **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**

### Flacons non ouverts

5 ans.

### Solution reconstituée

Utiliser la solution ZIIHERA immédiatement après la reconstitution. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée jusqu'à 6 heures à température ambiante et jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution exclue le risque de contamination microbienne, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures à température ambiante (entre 18°C et 24°C) ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

### Solution diluée

Il est recommandé d'utiliser la solution diluée immédiatement après sa préparation, car elle ne contient pas de conservateur. Si la solution diluée n'est pas utilisée immédiatement, le délai maximum entre le début de la reconstitution et la fin de l'administration ne doit pas dépasser 12 heures à température ambiante (entre 18°C et 24°C) ou 24 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Si ces délais spécifiés sont dépassés, arrêtez la poche de perfusion en cours et préparez une nouvelle poche contenant la dose restante de ZIIHERA à perfuser.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de type I unidose de 20 mL avec bouchon en chlorobutyle et capsule amovible, contenant 300 mg de poudre.

Chaque boîte contient 1 flacon

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

ZIIHERA doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, puis dilué avec de l'hydroxyde de sodium à 0,9 % ou du dextrose à 5 % pour perfusion.

Les flacons de ZIIHERA sont destinés à un usage unique.

Une technique aseptique doit être utilisée pour la reconstitution et la dilution de ZIIHERA

### Reconstitution

- Calculer la dose recommandée de ZIIHERA selon le poids du patient pour déterminer le nombre de flacons nécessaires.
- Sortir le(s) flacon(s) du réfrigérateur et laissez-les atteindre la température ambiante.
- Reconstituer chaque flacon avec 5,7 mL d'eau stérile pour injection afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL dans un volume extractible de 6,0 mL.
- Faire tourner doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer. La reconstitution ne devrait pas prendre plus de 10 minutes.
- Laisser le flacon reconstitué reposer pour permettre aux bulles de se dissiper.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée pour détecter toute particule et toute décoloration. Le produit reconstitué doit être une solution incolore à jaune clair, claire à légèrement opalescente, essentiellement exempte de particules. Jeter le flacon reconstitué si une décoloration ou des particules sont observées.

### Dilution

- Prélever dans chaque flacon le volume nécessaire à la dose calculée.
- Ajouter lentement le volume de dose nécessaire dans une poche de perfusion de taille appropriée contenant 0,9 % de chlorure de sodium ou 5 % de dextrose. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 0,4 mg/mL et 6,0 mg/mL.
- Mélanger la solution diluée par retournement doux. Ne pas secouer.
- La solution pour perfusion doit être une solution limpide et incolore, sans particules visibles. Si des particules ou une décoloration sont identifiées, la solution doit être jetée.
- La compatibilité avec les matériels d'administration intraveineuse et la solution diluée de ZIIHERA a été démontrée dans les matériaux suivants :
  - Poche IV : polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), éthylvinylacétate (EVA), polypropylène (PP) et copolymère éthylène-propylène.
  - Sets de perfusion : polychlorure de vinyle/phtalate de bis (2-éthylhexyle) (PVC/DEHP), polyuréthane (PUR), revêtement en polyéthylène (revêtement PE), acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS).
  - Filtres en ligne : filtre à solution de polyéthersulfone (PES), filtre à air en fluorure de polyvinylidène (PVDF).
  - Dispositifs de transfert en système fermé : acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS), copolymère acrylique, polycarbonate (PC), polyisoprène (PI), polyester polypropylène (PP), polytétrafluoroéthylène (PTFE), silicone et acier inoxydable (SS).

### Administration

- Administrer ZIIHERA en perfusion intraveineuse avec un filtre de 0,2 ou 0,22 microns.
- Ne pas administrer simultanément ZIIHERA et d'autres médicaments intraveineux via la même voie intraveineuse.

### Élimination

Éliminer tout reliquat de solution reconstituée non utilisée.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

### **Jazz Pharmaceuticals France SAS**

84 Quai Charles de Gaulle

69006 Lyon

France

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

CIP 34009 589 043 8 7 : Boîte de 1 flacon en verre de 20 mL

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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