

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrTRODELVY^{MD}

sacituzumab govitecan

180 mg poudre lyophilisée pour solution injectable, pour usage intraveineux

Agent antinéoplasique (L01FX17)

Gilead Sciences Canada, Inc.
6925 Century Ave, Suite 400
Mississauga (ON) L5N 7K2
www.gilead.ca

Date d'approbation initiale :
24 septembre 2021

Date de révision :
19 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270849

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	2023-07
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2023-07
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2023-07
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2023-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2023-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme	2023-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal	2023-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique	2023-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire	2023-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2023-07

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution.....	8
4.4 Administration	9
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	13

7.1.3	Enfants	13
7.1.4	Personnes âgées	13
8	EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	15
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	25
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	26
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	27
9.3	Interactions médicament-comportement.....	28
9.4	Interactions médicament-médicament	28
9.5	Interactions médicament-aliment	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	28
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
10.1	Mode d'action.....	29
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique.....	29
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	30
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		31
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	31
14	ESSAIS CLINIQUES.....	32
14.1	Études cliniques par indication	32
14.2	Immunogénicité	39
15	MICROBIOLOGIE.....	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	39
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TRODELVY (sacituzumab govitecan) est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif non résecable, localement avancé ou métastatique (CSTN-m), qui ont reçu deux traitements antérieurs ou plus, dont au moins un doit avoir été administré dans un contexte métastatique;
- le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH positif) et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 négatif; IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/HIS-) non résecable, localement avancé ou métastatique, qui ont reçu une thérapie endocrinienne et au moins deux autres traitements systémiques dans un contexte métastatique.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'efficacité. Les données tirées des études cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique pourrait être associée à des différences en matière d'innocuité chez les patients atteints de cancer du sein métastatique RH positif/HER2 négatif [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières](#)].

2 CONTRE-INDICATIONS

Sacituzumab govitecan est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Une neutropénie sévère ou potentiellement mortelle peut se produire.** Dans le cadre des essais cliniques portant sur Trodelvy, des infections mortelles ont été signalées chez les patients présentant une neutropénie. Interrompre le traitement avec Trodelvy en cas de fièvre neutropénique ou si le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 1 500/mm³ au Jour 1 de n'importe quel cycle ou inférieur à 1 000/mm³ au Jour 8 de n'importe quel cycle. Il est recommandé de réaliser un hémogramme complet avant le début du traitement par Trodelvy et avant l'administration de chaque dose, puis selon la pertinence clinique. Selon la gravité de la neutropénie, il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement ou de réduire la dose [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)]. Envisager d'utiliser le G-CSF en prophylaxie

secondaire. Instaurer immédiatement un traitement anti-infectieux chez les patients ayant une neutropénie fébrile [voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

- **Une diarrhée sévère peut survenir.** Une surveillance s'impose chez les patients qui présentent une diarrhée; une prise en charge hydro-électrolytique doit être instaurée, au besoin. Dès les premiers signes de selles molles ou liquides, il convient de procéder au dépistage de maladies infectieuses et, si les résultats sont négatifs, d'instaurer sans délai un traitement par le loperamide [voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)]. En cas de diarrhée sévère, cesser l'administration de Trodelvy jusqu'à ce que l'effet indésirable soit passé à un grade ≤ 1 et réduire les doses subséquentes [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)].

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- AUCUN autre médicament contenant de l'irinotecan ou son métabolite actif SN-38 NE DOIT être administré en remplacement de Trodelvy ou en association avec ce dernier.
- Les patients qui sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 de l'uridine diphosphate-glucuronosyl transférase 1A1 présentent un risque accru de neutropénie, de neutropénie fébrile et d'anémie et pourraient présenter un risque accru d'autres réactions indésirables après l'instauration du traitement avec Trodelvy [voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].
- Pour perfusion intraveineuse uniquement. Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus.
- La posologie recommandée est de 10 mg/kg une fois par semaine aux Jours 1 et 8 de cycles de traitement continus de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)].
- Il est recommandé d'administrer une prémédication pour la prévention des réactions à la perfusion [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#) et 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)]. Des médicaments destinés au traitement de telles réactions (y compris l'anaphylaxie) ainsi que du matériel d'urgence doivent être disponibles et immédiatement prêts à l'emploi au moment d'administrer Trodelvy.
- Il est recommandé d'administrer une prémédication pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)].
- Surveiller les patients pendant la durée de la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de la perfusion. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement et/ou de diminuer la posologie pour permettre la gestion des effets indésirables [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)].

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de Trodelvy est de 10 mg/kg, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine aux Jours 1 et 8 de cycles de traitement de 21 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Ne pas administrer Trodelvy à une dose supérieure à 10 mg/kg.

Administrer Trodelvy en perfusion intraveineuse uniquement. Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus.

Première perfusion : Administrer la perfusion en 3 heures. Observer les patients pendant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la première dose pour détecter des signes et symptômes de réactions liées à la perfusion [voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Perfusions ultérieures : Administrer la perfusion en 1 à 2 heures si les perfusions précédentes ont été tolérées. Observer les patients pendant toute la durée de la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de la perfusion.

Prémédication

Il est recommandé d'administrer une prémédication pour la prévention des réactions à la perfusion et la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie avant chaque dose de Trodelvy.

- Prémédiquer avec des antipyrétiques et des inhibiteurs des récepteurs H1 et H2 avant la perfusion; des corticostéroïdes peuvent être utilisés chez des patients ayant eu des réactions aux perfusions précédentes.
- Prémédiquer avec une combinaison de deux ou trois médicaments (par exemple, dexaméthasone avec un antagoniste du récepteur 5-HT3 ou un antagoniste du récepteur NK-1 ainsi qu'avec d'autres médicaments en fonction des indications).

Réactions liées à la perfusion

Ralentir le débit de la perfusion de Trodelvy ou l'interrompre si le patient développe une réaction liée à la perfusion. Arrêter définitivement Trodelvy en cas de réactions liées à la perfusion menaçant la vie du patient [voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Ajustement posologique en cas d'effets indésirables

Interrompre ou arrêter Trodelvy pour permettre la gestion des effets indésirables comme décrit dans le [Tableau 1](#). Ne pas procéder à une ré-escalade de la dose de Trodelvy après une réduction de la posologie pour survenue d'effets indésirables.

Tableau 1 : Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Survenue	Ajustement posologique
Neutropénie sévère [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]		
Neutropénie de grade 4 \geq 7 jours, OU Neutropénie fébrile de grade 3 ou 4, OU Au moment prévu pour le traitement, neutropénie de grade 3 ou 4 qui retarde l'administration de la dose 2 à 3 semaines jusqu'à une récupération \leq grade 1	Première fois	Réduction de la dose de 25 % et administration d'un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF)
	Deuxième fois	Réduction de la dose de 50 %; administration d'un G-CSF
	Troisième fois	Arrêt du traitement; administration d'un G-CSF
Au moment prévu pour le traitement, neutropénie de grade 3 ou 4 qui retarde l'administration de la dose	Première fois	Arrêt du traitement; administration d'un G-CSF

Effet indésirable	Survenue	Ajustement posologique
de plus de 3 semaines jusqu'à une récupération ≤ grade 1		
Toxicité sévère non neutropénique		
Toxicité non hématologique de grade 4 quelle qu'en soit la durée, OU Des nausées, vomissements ou diarrhées de grade 3 ou 4 dus au traitement et qui ne sont pas contrôlés par les médicaments antiémétiques ou antidiarrhéiques [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS], OU D'autres toxiques non hématologiques de grade 3 ou 4 persistant > 48 heures en dépit d'une gestion médicale optimale, OU Au moment du traitement prévu, une toxicité hématologique non neutropénique ou non hématologique de grade 3 ou 4 qui retarde l'administration de la dose de 2 ou 3 semaines jusqu'à une récupération ≤ grade 1	Première fois	Réduction de la dose de 25 %
	Deuxième fois	Réduction de la dose de 50 %
	Troisième fois	Arrêt du traitement
Dans le cas d'une toxicité hématologique non neutropénique ou non hématologique de grade 3 ou 4 qui ne récupère pas à un grade ≤ 1 dans un délai de 3 semaines	Première fois	Arrêt du traitement

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation pédiatrique [voir 1 [INDICATIONS](#), 1.1 [Enfants](#)].

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients plus âgés [voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1.4 [Personnes âgées](#)].

Insuffisance rénale : On ne dispose pas de données sur l'utilisation du sacituzumab govitecan chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [Clcr] de 15 à 29 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale (Clcr < 15 mL/min).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'aspartate transaminase [AST] > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à ≤ 1,5 fois la LSN et taux d'AST, quel qu'il soit) [voir 10.3 [Pharmacocinétique](#)]. L'innocuité et l'efficacité de Trodelvy chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN) à sévère (bilirubine totale > 3,0 fois la LSN) n'ont pas été établies. L'administration de Trodelvy à des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère est à éviter.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Tableau 2 : Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration, mg/mL
180 mg	20 mL	20 mL	10 mg/mL

Reconstitution

- Trodelvy est un médicament cytotoxique.
- Suivre les procédures spéciales applicables pour ce qui concerne sa manipulation et son élimination.
- Calculer la dose requise (mg) de Trodelvy en fonction du poids corporel du patient au début de chaque cycle de traitement (ou plus souvent si le poids du patient a changé de plus de 10 % depuis l'administration précédente) [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)].
- Laisser le nombre requis de flacons se réchauffer à température ambiante.
- Injecter lentement au moyen d'une seringue stérile 20 mL de chlorure de sodium à 0,9 % USP pour injection dans chaque flacon de 180 mg de Trodelvy. La concentration finale est de 10 mg/mL.
- Agiter doucement les flacons et laisser dissoudre pendant 15 minutes, maximum. Ne pas secouer. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de particules et d'un changement de couleur avant administration, chaque fois que la solution et son contenant le permettent. Aucune particule ne doit être visible dans la solution qui doit être limpide et jaune. Ne pas utiliser la solution reconstituée si elle paraît trouble ou décolorée.
- Utiliser immédiatement pour préparer une solution diluée pour perfusion de Trodelvy.

Dilution

- Calculer le volume requis de la solution reconstituée de Trodelvy nécessaire pour obtenir la dose appropriée en fonction du poids corporel du patient. Prélever cette quantité du ou des flacons au moyen d'une seringue. Éliminer toute partie restante non utilisée dans le ou les flacons.
- Ajuster le volume du sac de perfusion selon le besoin avec du chlorure de sodium à 0,9 % USP pour injection afin d'obtenir une concentration comprise entre 1,1 mg/mL et 3,4 mg/mL.
- Injecter lentement le volume requis de solution reconstituée de Trodelvy dans un sac de perfusion en chlorure de polyvinyle, polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou éthylène-acétate de vinyle pour limiter le plus possible la formation de mousse. Ne pas secouer le contenu.
- Il ne faut utiliser que du chlorure de sodium 0,9 % USP pour injection, car la stabilité du produit reconstitué n'a pas été déterminée dans d'autres solutions injectables pour perfusion. Utiliser immédiatement la solution diluée du sac de perfusion. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le sac de perfusion contenant la solution de Trodelvy peut être conservé réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 24 heures protégé de la lumière. Après réfrigération, administrer la solution diluée à température ambiante jusqu'à 25 °C dans un délai de 8 heures (durée de la perfusion incluse).

Ne pas congeler ou secouer. Protéger de la lumière [voir 11 [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)].

4.4 Administration

- Administrer Trodelvy en perfusion intraveineuse [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)]. Protéger le sac de perfusion de la lumière.
- Une pompe de perfusion peut être utilisée.
- Ne pas mélanger Trodelvy ou l'administrer en perfusion avec d'autres médicaments.
- À la fin de la perfusion, rincer la tubulure de perfusion avec 20 mL de chlorure de sodium à 0,9 % USP pour injection.

5 SURDOSAGE

Dans un essai clinique, des doses prévues allant jusqu'à 18 mg/kg (approximativement 1,8 fois la dose maximum recommandée de 10 mg/kg) de Trodelvy ont été administrées. Une incidence plus élevée de neutropénie sévère a été observée chez ces patients.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineux	Poudre lyophilisée pour solution injectable 180 mg/flacon	Poudre : acide 2-(N-morpholino) éthane sulfonique, polysorbate 80, tréhalose dihydraté Solvant : chlorure de sodium, eau

Trodelvy est fourni sous forme de poudre lyophilisée stérile sans conservateur, de couleur blanc cassé à jaunâtre pour utilisation intraveineuse dans un flacon en verre transparent de 50 mL pour dose unique, comportant un bouchon en caoutchouc avec une capsule amovible sertie en aluminium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3.

Généralités

Trodelvy doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement du cancer.

Les données décrites à la section 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** sont le reflet de l'exposition à Trodelvy en monothérapie (10 mg/kg) chez la population regroupée des patients pris en compte pour l'analyse de l'innocuité (N = 688), laquelle inclut des patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique RH positif/HER2 négatif ainsi que des patients atteints de CSTN-m des études IMMU-132-01, IMMU-132-05 (ASCENT) et IMMU-132-09 (TROPiCS-02), à moins d'indication contraire.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trodelvy exerce une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des cas d'étourdissements ont été signalés par suite de l'emploi de ce médicament. Il faut aviser les patients d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines pendant leur traitement avec Trodelvy.

Endocrinien/métabolisme

Polymorphisme génétique

Les personnes qui sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 de l'uridine diphosphate-glucuronosyl transférase 1A1 présentent un risque accru de neutropénie, neutropénie fébrile et anémie et pourraient avoir un risque accru d'autres réactions indésirables après l'instauration du traitement avec Trodelvy.

Nous disposons du résultat d'un génotype rétrospectif UGT1A1 pour 91 % (628/688) des patients ayant reçu Trodelvy (jusqu'à 10 mg/kg aux Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours). L'incidence de la neutropénie de grade 3 ou 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 [voir 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**]. L'incidence de l'anémie de grade 3 ou 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.

Le temps médian écoulé avant le premier épisode de neutropénie, y compris de neutropénie fébrile, était de 12 jours chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 14 jours chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 20 jours chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage. Le temps médian écoulé avant le premier épisode d'anémie était de 22 jours chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 27 jours chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 29 jours chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage.

Surveiller étroitement les patients connus pour avoir une activité UGT1A1 réduite pour la détection d'effets indésirables. Selon les résultats de l'évaluation clinique portant sur l'apparition, la durée et la gravité des effets indésirables observés chez les patients qui présentent des signes de réactions indésirables aiguës d'apparition précoce ou anormalement sévères, ce qui pourrait indiquer une diminution de l'activité enzymatique de l'UGT1A1, suspendre ou cesser définitivement le traitement par Trodelvy [voir 4.2 **Dose recommandée et modification posologique**].

Gastro-intestinal

Diarrhée

Trodelvy peut entraîner une diarrhée sévère. Des épisodes de diarrhée sont survenus chez 62,5 % (430/688) de tous les patients traités avec Trodelvy; ces cas étaient de grade 3 ou 4 chez 10,3 % (71/688) d'entre eux. Certains cas de diarrhée ont conduit à une déshydratation et à une insuffisance rénale aiguë subséquente chez 0,4 % (3/688) des patients. Dans le cadre d'un autre essai clinique portant sur Trodelvy, un patient a présenté une perforation intestinale à la suite d'une diarrhée.

Interrompre le traitement avec Trodelvy en cas de diarrhée de grade 3 ou 4 au moment de l'administration programmée du traitement et le reprendre après résolution au grade ≤ 1 [voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)].

Rechercher une cause infectieuse au moment de l'apparition de la diarrhée; si la recherche est négative, instaurer sans délai un traitement avec le lopéramide à 4 mg suivi initialement par une dose de 2 mg après chaque nouvel épisode de diarrhée, jusqu'à une dose quotidienne maximum de 16 mg. Arrêter le lopéramide 12 heures après la résolution des problèmes de diarrhée. Des mesures symptomatiques supplémentaires (par exemple apport liquidien et remplacement d'électrolytes) peuvent être aussi utilisées au cas par cas selon les indications.

Les patients présentant une réponse cholinergique excessive au traitement avec Trodelvy (par exemple des crampes abdominales, de la diarrhée, une salivation) peuvent recevoir une prémédication appropriée (par exemple de l'atropine) pour les traitements subséquents.

Nausées et vomissements

Trodelvy est émétogène. Des nausées sont survenues chez 62,6 % (431/688) de tous les patients traités avec Trodelvy. Des nausées de grade 3 ou 4 sont survenues chez 2,8 % (19/688) de tous les patients traités avec Trodelvy.

Des vomissements sont survenus chez 33,6 % (231/688) de l'ensemble des patients traités avec Trodelvy. Des vomissements de grade 3 ou 4 sont survenus respectivement chez 2,5 % (17/688) de tous les patients traités avec Trodelvy.

Prémédiquer avec une combinaison de deux ou trois médicaments (par exemple, dexaméthasone avec un antagoniste du récepteur 5-HT3 ou un antagoniste du récepteur NK-1 ainsi qu'avec d'autres médicaments en fonction des indications) pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC).

Interrompre l'administration de doses de Trodelvy en cas de nausées de grade 3 ou de vomissements de grade 3 ou 4 au moment prévu de l'administration du traitement et reprendre avec des mesures symptomatiques supplémentaires après résolution à un grade ≤ 1 [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)].

Des médicaments antiémétiques et d'autres mesures de soutien peuvent être utilisés s'il est indiqué de le faire sur le plan clinique. Il faut donner à tous les patients des médicaments qu'ils pourront prendre à la maison et des instructions claires sur la prévention et le traitement de la nausée et des vomissements.

Hématologique

Neutropénie

Trodelvy peut entraîner une neutropénie sévère ou potentiellement mortelle. Dans le cadre des essais cliniques portant sur Trodelvy, des infections mortelles ont été signalées chez les patients présentant une neutropénie. Une neutropénie est survenue chez 67,6 % (465/688) des patients ayant reçu Trodelvy. Des cas de grade 3 ou 4 sont survenus chez 50,7 % (349/688) des patients. Au total, 6,1 % (42/688) des patients ont présenté une neutropénie fébrile. Le délai médian de survenue de la première occurrence de neutropénie (y compris la neutropénie fébrile) était de 16 jours, avec une apparition plus précoce chez certaines populations de patients [voir [Endocrinien/métabolisme](#)]. Une colite neutropénique a été observée chez 1 % (7/688) des patients.

Interrompre le traitement avec Trodelvy si le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 1 500/mm³ au Jour 1 de n'importe quel cycle ou inférieur à 1 000/mm³ au Jour 8 de n'importe quel cycle.

Interrompre le traitement avec Trodelvy en cas de fièvre neutropénique. Des modifications de la posologie peuvent être rendues nécessaires par la présence d'une neutropénie. Administrer un G-CSF selon l'indication clinique [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)].

Immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques mettant la vie en danger, sont survenues chez des patients traités avec Trodelvy. Dans les cas d'hypersensibilité sévère, les signes et les symptômes comprenaient les suivants : arrêt cardiaque, hypotension, respiration sifflante, angioœdème, enflure, pneumonite et réactions cutanées [voir 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)].

Des réactions d'hypersensibilité survenant dans les 24 heures suivant l'administration du médicament ont été observées chez 33 % (227/688) des patients traités avec Trodelvy. Une hypersensibilité de grade 3 ou 4 est survenue chez 1,7 % (12/688) des patients traités avec Trodelvy. L'incidence des réactions d'hypersensibilité entraînant un arrêt définitif de Trodelvy a été de 0,1 % (1/688).

Il est recommandé d'administrer une prémédication chez les patients recevant Trodelvy. Surveiller étroitement les patients pour la détection de réactions liées à la perfusion au cours de chaque perfusion de Trodelvy et pendant au moins 30 minutes après la fin de chaque perfusion [voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)]. Des médicaments destinés au traitement de telles réactions (y compris l'anaphylaxie) ainsi que du matériel d'urgence doivent être disponibles et immédiatement prêts à l'emploi au moment d'administrer Trodelvy.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

D'après les constatations tirées des études sur les animaux, Trodelvy peut altérer la fertilité des femmes en mesure d'avoir des enfants [voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

- **Risque tératogène**

D'après son mode d'action, Trodelvy peut être tératogène et/ou entraîner une létalité embryofœtale s'il est administré à une femme enceinte. Trodelvy contient un composant génotoxique, le SN-38, et cible les cellules se divisant rapidement [voir 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)]. Il y a lieu de conseiller les femmes enceintes et les femmes en mesure d'avoir des enfants sur les risques pour le fœtus. Conseiller aux femmes en mesure d'avoir des enfants d'utiliser une contraception efficace au cours d'un traitement avec Trodelvy et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose du médicament. Conseiller aux patients masculins ayant des partenaires féminines en mesure d'avoir des enfants d'utiliser une contraception efficace au cours du traitement avec Trodelvy et pendant 3 mois après l'administration de la dernière dose [voir 7.1 [Populations particulières](#)].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

D'après son mode d'action, Trodelvy peut être tératogène et/ou entraîner une létalité embryofœtale s'il est administré à une femme enceinte. Trodelvy contient un composant génotoxique, le SN-38, et est toxique envers les cellules se divisant rapidement [voir 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et

16 **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**]. Il y a lieu de conseiller les femmes enceintes et les femmes en mesure d'avoir des enfants sur les risques pour le fœtus.

Vérifier si les femmes en mesure d'avoir des enfants sont enceintes avant d'instaurer le traitement avec Trodelvy.

Conseiller aux femmes en mesure d'avoir des enfants d'utiliser une contraception efficace au cours d'un traitement avec Trodelvy et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose du médicament.

Compte tenu du risque de génotoxicité, conseiller aux patients masculins ayant des partenaires féminines en mesure d'avoir des enfants d'utiliser une contraception efficace au cours du traitement avec Trodelvy et pendant 3 mois après l'administration de la dernière dose de médicament.

7.1.2 Allaitement

On ignore si Trodelvy est excrété dans le lait maternel chez l'humain.

Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement avec Trodelvy et pendant au moins un (1) mois après la prise de la dernière dose du médicament.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'a été autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les patients atteints de CSTN-m ayant reçu Trodelvy, 68/366 (18,6 %) étaient âgés de ≥ 65 ans et 3 % étaient âgés de 75 ans et plus. L'innocuité et l'efficacité étaient similaires entre ces patients et des patients plus jeunes.

Parmi les patients atteints de cancer du sein RH positif/HER2 négatif ayant reçu Trodelvy, 84/322 (26,1 %) étaient âgés de ≥ 65 ans et 6 % étaient âgés de 75 ans et plus. Des différences globales en matière d'efficacité n'ont pas été constatées entre ces patients et des patients plus jeunes. Le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était plus élevé chez les patients âgés de 65 ans ou plus (14 %) que chez les patients plus jeunes (3 %). Le taux de réduction de la dose s'est révélé plus élevé chez les patients âgés de 75 ans et plus (50,0 %) que chez les patients plus jeunes (32,5 %). Quant au taux d'effets indésirables graves survenant en cours de traitement, il était également plus élevé chez les patients âgés de 65 ans ou plus (42,9 %) que chez les patients plus jeunes (23,9 %).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données décrites dans la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS sont le reflet de l'exposition à Trodelvy en monothérapie chez 688 patients dans trois études, IMMU-132-01 (étude à un seul groupe), IMMU-132-05 (étude à répartition aléatoire, contrôlée par un comparateur actif) et IMMU-132-09 (étude à répartition aléatoire, contrôlée par un comparateur actif) qui ont inclus 366 patients atteints de CSTN-m ayant reçu une chimiothérapie systémique antérieure pour maladie avancée et 322 patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique RH positif/HER2 négatif, lesquels avaient tous reçu une chimiothérapie systémique antérieure pour maladie avancée.

Étude IMMU-132-05 (ASCENT) portant sur le CSTN-m

Les données décrites ci-dessous sont le reflet de l'exposition à Trodelvy en monothérapie chez 258 patients atteints de CSTN-m ayant reçu une chimiothérapie systémique antérieure pour maladie avancée dans le cadre de l'étude pivot, IMMU-132-05 (étude ASCENT) [voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)]. La durée médiane du traitement était de 4,4 mois (extrêmes : 0 à 23 mois).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 26,9 % des patients traités par Trodelvy. Les effets indésirables graves signalés chez > 1 % des patients recevant Trodelvy étaient la neutropénie fébrile (5,0 %), la diarrhée (3,5 %), la neutropénie (2,7 %), la pneumonie (2,7 %), l'anémie (1,2 %) et la douleur abdominale (1,2 %). Les effets indésirables ont été d'issue fatale chez 0,8 % des patients traités par Trodelvy, y compris l'insuffisance respiratoire (0,4 %).

Le traitement par Trodelvy a été cessé définitivement en raison d'effets indésirables chez 4,7 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'abandon définitif du traitement chez les patients recevant Trodelvy ont été la pneumonie (0,8 %) et la fatigue (0,8 %).

Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose de Trodelvy se sont manifestés chez 21,7 % des patients. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment (≥ 1 %) entraîné une réduction de la dose était la neutropénie (8,9 %), la diarrhée (4,7 %), la neutropénie fébrile (2,7 %), la nausée (1,9 %), la fatigue (1,9 %) et l'anémie (1,2 %). Des effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement avec Trodelvy ont été signalés chez 63 % des patients; les plus fréquents (≥ 4 %) étaient la neutropénie (46,1 %), la leucopénie (5,0 %) et la diarrhée (5,4 %). Un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) a été utilisé chez 47 % (122/258) des patients ayant reçu Trodelvy.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 25 %) signalés chez les patients recevant Trodelvy ont été : neutropénie (64,0 %), diarrhée (65,1 %), nausées (62,4 %), fatigue (51,6 %), alopecie (46,9 %), anémie (39,5 %), constipation (37,2 %), vomissements (33,3 %) et diminution de l'appétit (27,5 %).

Étude IMMU-132-09 (TROPICS-02) portant sur le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH positif/HER2 négatif

Les données décrites ci-dessous sont le reflet de l'exposition à Trodelvy en monothérapie chez 268 patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique RH positif/HER2 négatif dont la maladie a progressé après les traitements suivants, quel que soit le contexte : inhibiteur des CDK 4/6, thérapie endocrinienne et un taxane, et ayant reçu au moins deux chimiothérapies antérieures dans un contexte métastatique (une de ces chimiothérapies a pu être administrée dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant, à condition que la progression ou la récurrence de la maladie soit survenue au cours d'une période de 12 mois) dans le cadre de l'étude pivot, IMMU-132-09 (TROPICS-02) [voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)]. La durée médiane de l'exposition à Trodelvy et celle de l'exposition à l'agent choisi par le médecin étaient de 4,1 mois (extrêmes : 0,03 à 30,6 mois) et de 2,3 mois (extrêmes : 0,03 à 22,3 mois), respectivement.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 27,6 % des patients recevant Trodelvy. Les effets indésirables graves signalés chez > 1 % des patients recevant Trodelvy comprenaient la diarrhée (4,9 %), la neutropénie fébrile (4,1 %), la neutropénie (3,0 %), la douleur abdominale (2,2 %), la colite neutropénique (1,9 %), les vomissements (1,9 %), la pneumonie (1,5 %), la colite (1,5 %), l'insuffisance rénale aiguë (1,1 %), la pyrexie, l'infection des voies urinaires et le sepsis (1,1 % chacun).

Les effets indésirables ont été d'issue fatale chez 2,2 % des patients traités par Trodelvy, y compris l'arythmie, la pneumonie, la pneumonie due à la COVID-19, les troubles du système nerveux, l'embolie pulmonaire et le choc septique (0,4 % chacun).

Des effets indésirables entraînant l'abandon définitif du traitement par Trodelvy se sont manifestés chez 6,3 % des patients. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment (incidence $\geq 0,5$ %) entraîné l'arrêt définitif du traitement chez les patients recevant Trodelvy ont été l'asthénie, la détérioration générale de l'état de santé physique et la neutropénie (0,7 % chacun).

Des effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose de Trodelvy se sont manifestés chez 33,6 % des patients. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment (incidence ≥ 1 %) entraîné une réduction de la dose ont été la neutropénie (16 %), la diarrhée (8 %), la fatigue (3 %), la neutropénie fébrile (3 %), les vomissements (1,5 %), l'anémie (1,1 %) et l'asthénie (1,1 %).

Des effets indésirables ayant entraîné une interruption du traitement par Trodelvy se sont manifestés chez 66,4 % des patients. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment (incidence ≥ 4 %) entraîné une interruption du traitement a été la neutropénie (50 %). Un G-CSF a été utilisé chez 54,1 % (145/268) des patients ayant reçu Trodelvy.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 25 %) signalés chez les patients ayant reçu Trodelvy ont été : neutropénie (70,5 %), diarrhée (61,9 %), nausées (58,6 %), alopecie (47,8 %), fatigue (39,2 %), anémie (36,6 %) et constipation (34,7 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou plus et les effets indésirables graves de grade 3 ou plus ont été plus fréquents chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (81,1 % [120/148] et 29,1 % [43/148], respectivement) que chez les patients ayant une fonction hépatique normale (64,4 % [76/118] et 19,5 % [23/118], respectivement). En outre, les effets indésirables entraînant à la fois une réduction de la dose et une interruption du traitement étaient plus fréquents (37,8 % [56/148] et 70,9 % [105/148], respectivement) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère que chez les patients ayant une fonction hépatique normale (28,8 % [34/118] et 61,0 % [72/118], respectivement) [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#) et 10.3 [Pharmacocinétique](#)].

Le taux d'effets indésirables graves de grade 3 ou plus était plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (50,0 % [11/22]) que chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère (22,9 % [24/105]) ou dont la fonction rénale était normale (22,1 % [31/140]). En outre, les effets indésirables entraînant à la fois une interruption du traitement et un abandon du traitement étaient plus fréquents (77,3 % [17/22] et 13,6 % [3/22], respectivement) chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée que chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère (65,7 % [69/105] et 4,8 % [5/105], respectivement) ou dont la fonction rénale était normale (65,7 % [92/140] et 5,7 % [8/140], respectivement) [voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#) et 10.3 [Pharmacocinétique](#)].

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Cancer du sein triple négatif non résecable, localement avancé ou métastatique (CSTN-m)

Les groupes de patients qui présentaient l'une des caractéristiques suivantes étaient exclus : antécédents connus de maladie de Gilbert ou de maladie touchant seulement les os, angine instable, infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque congestive dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire ou arythmie cardiaque d'importance clinique (autre qu'une fibrillation auriculaire stable) nécessitant la prise d'un antiarythmique, infection active nécessitant l'administration d'une antibiothérapie par voie IV dans la semaine précédant l'instauration du traitement, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), porteur du virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, maladie inflammatoire intestinale chronique active (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), saignements cliniquement significatifs, occlusion intestinale ou perforation gastro-intestinale dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire et maladie pulmonaire obstructive chronique active d'importance clinique ou autre maladie respiratoire modérée à sévère dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire.

Le [Tableau 4](#) présente les effets indésirables survenus pendant le traitement lors de l'étude pivot ASCENT (IMMU-132-05), ainsi que les fréquences pour chacun, sans égard au lien de causalité évalué par l'investigateur et signalés chez cette population de patients.

Tableau 4 : Événements indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de cancer du sein métastatique triple négatif (CSTN-m) dans l'étude IMMU-132-05 (ASCENT)

Effet indésirable	Trodelvy (n = 258)			Traitement au choix du médecin (n = 224)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	165 (64)	90 (35)	44 (17)	98 (44)	46 (21)	30 (13)
Anémie	102 (40)	24 (9)	0	62 (28)	13 (6)	0
Leucopénie	43 (17)	24 (9)	3 (1)	27 (12)	11 (5)	2 (1)
Lymphopénie	25 (10)	4 (2)	1 (0,4)	13 (6)	5 (2)	0
Thrombocytopénie	16 (6)	2 (1)	2 (1)	28 (13)	5 (2)	0
Neutropénie fébrile	15 (6)	12 (5)	3 (1)	6 (3)	5 (2)	1 (0,4)
Affections cardiaques						
Palpitations	5 (2)	0	0	2 (1)	0	0
Affections oculaires						
Sécheresse des yeux	10 (4)	0	0	1 (0,4)	0	0
Vision trouble	8 (3)	0	0	1 (0,4)	0	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	168 (65)	29 (11)	0	38 (17)	2 (1)	0

Effet indésirable	Trodelvy (n = 258)			Traitement au choix du médecin (n = 224)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Nausées	161 (62)	7 (3)	1 (0,4)	68 (30)	1 (0,4)	0
Constipation	96 (37)	1 (0,4)	0	52 (23)	0	0
Vomissements	86 (33)	3 (1)	1 (0,4)	36 (16)	3 (1)	0
Douleur abdominale	55 (21)	7 (3)	0	18 (8)	3 (1)	0
Stomatite	26 (10)	2 (1)	0	14 (6)	0	0
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	24 (9)	1 (0,4)	0	8 (4)	0	0
Reflux gastro-œsophagien	14 (5)	0	0	7 (3)	0	0
Distension abdominale	12 (5)	0	0	7 (3)	0	0
Dyspepsie	11 (4)	0	0	8 (4)	1 (0,4)	0
Colite	4 (2)	1 (0,4)	0	0	0	0
Hypersécrétion salivaire	4 (2)	0	0	0	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	133 (52)	11 (4)	0	89 (40)	19 (8)	0
Asthénie	40 (16)	4 (2)	0	29 (13)	3 (1)	0
Pyrexie	38 (15)	1 (0,4)	0	32 (14)	5 (2)	0
Œdème périphérique	24 (9)	0	0	24 (11)	2 (1)	0
Inflammation des muqueuses	20 (8)	2 (1)	0	14 (6)	3 (1)	0
Douleur	19 (7)	2 (1)	0	11 (5)	2 (1)	0
Frissons	14 (5)	0	0	6 (3)	0	0
Affections du système immunitaire						
Hypersensibilité ¹	88 (34)	3 (1)	0	46 (21)	3 (1)	0
Infections et infestations						
Infection des voies urinaires	33 (13)	1 (0,4)	0	18 (8)	1 (0,4)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (12)	0	0	7 (3)	0	0
Nasopharyngite	18 (7)	0	0	5 (2)	0	0
Pneumonie	13 (5)	9 (3)	0	11 (5)	4 (2)	2 (1)

Effet indésirable	Trodelvy (n = 258)			Traitement au choix du médecin (n = 224)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Éruption cutanée pustuleuse	3 (1)	0	0	0	0	0
Investigations						
Perte de poids	22 (9)	0	0	15 (7)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	29 (11)	7 (3)	0	27 (12)	6 (3)	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	27 (10)	3 (1)	0	22 (10)	2 (1)	1 (0,4)
Augmentation de la phosphatase alcaline	19 (7)	3 (1)	0	12 (5)	2 (1)	0
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	12 (5)	1 (0,4)	0	3 (1)	0	1 (0,4)
Augmentation de la créatininémie	7 (3)	1 (0,4)	0	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	71 (28)	4 (2)	0	46 (21)	2 (1)	0
Hypokaliémie	41 (16)	7 (3)	0	29 (13)	1 (0,4)	0
Hypomagnésémie	32 (12)	0	0	13 (6)	0	0
Hypophosphatémie	15 (6)	7 (3)	2 (1)	9 (4)	3 (1)	0
Hyperglycémie	17 (7)	2 (1)	0	12 (5)	3 (1)	0
Hypocalcémie	17 (7)	3 (1)	0	5 (2)	1 (0,4)	0
Déshydratation	11 (4)	1 (0,4)	0	11 (5)	0	0
Hyponatrémie	8 (3)	2 (1)	1 (0,4)	6 (3)	0	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Dorsalgie	42 (16)	3 (1)	0	31 (14)	4 (2)	0
Arthralgie	32 (12)	1 (0,4)	0	16 (7)	0	0
Douleur osseuse	21 (8)	1 (0,4)	0	15 (7)	0	0
Douleur aux extrémités	20 (8)	6 (2)	0	17 (8)	2 (1)	0
Spasmes musculaires	12 (5)	0	0	5 (2)	0	0
Affections du système nerveux						

Effet indésirable	Trodelvy (n = 258)			Traitement au choix du médecin (n = 224)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Céphalées	46 (18)	2 (1)	0	28 (13)	1 (0,4)	0
Étourdissements	26 (10)	0	0	16 (7)	0	0
Dysgueusie	22 (9)	0	0	6 (3)	0	0
Paresthésie	10 (4)	0	0	6 (3)	0	0
Hypoesthésie	8 (3)	0	0	3 (1)	0	0
Trouble du goût	4 (2)	0	0	2 (1)	0	0
Tremblements	4 (2)	0	0	1 (0,4)	0	0
Affections psychiatriques						
Insomnie	29 (11)	0	0	11 (5)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux	61 (24)	0	0	40 (18)	1 (0,4)	0
Dyspnée ²	54 (21)	9 (3)	1 (0,4)	50 (22)	11 (5)	1 (0,4)
Épistaxis	13 (5)	0	0	1 (0,4)	0	0
Sécheresse nasale	3 (1)	0	0	0	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie	121 (47)	0	0	36 (16)	0	0
Éruption cutanée	32 (12)	1 (0,4)	0	12 (5)	1 (0,4)	0
Prurit	26 (10)	0	0	7 (3)	0	0
Éruption maculopapuleuse	18 (7)	0	0	3 (1)	0	0
Peau sèche	17 (7)	0	0	3 (1)	0	0
Décoloration des ongles	4 (2)	0	0	0	0	0
Dermatite acnéiforme	3 (1)	0	0	0	0	0
Affections vasculaires						
Hypotension	11 (4)	0	0	9 (4)	2 (1)	0
Bouffées de chaleur	6 (2)	0	0	6 (3)	0	0

Les traitements au choix du médecin incluaient l'un des agents suivants en monothérapie : éribuline (n = 139), capécitabine (n = 33), gemcitabine (n = 38) ou vinorelbine (sauf dans le cas de patients ayant une neuropathie de grade ≥ 2; n = 52).

Les termes utilisés pour le codage des événements indésirables étaient les termes préférés du Dictionnaire médical pour les activités réglementaires (MedDRA), version 23,0.

Les termes « baisse du nombre de neutrophiles », « baisse du nombre de lymphocytes », « baisse du nombre de plaquettes », « baisse du nombre de globules blancs », « baisse du taux d'hémoglobine » et « baisse du nombre de globules rouges » ont été remplacés respectivement par neutropénie, lymphopénie, thrombocytopenie, leucopénie et anémie, par souci de concision.

1 : Réactions d'hypersensibilité signalées jusqu'à la fin de la journée suivant l'administration du traitement. Englobe les réactions classées selon les termes préférentiels suivants : toux, dyspnée, éruption cutanée, prurit, stomatite, hypotension, éruption maculopapuleuse, bouffées vasomotrices, érythème, gêne thoracique, hypersensibilité, rhinite allergique, respiration sifflante, œdème localisé, dermatite acnéiforme, conjonctivite, éruption prurigineuse, œdème, éruption maculaire, éruption pustuleuse, enflure, enflure du visage, urticaire, réaction anaphylactique, asthme, bronchospasme, conjonctivite allergique, dermatite, dermatite de contact, prurit oculaire, ulcère buccal, œdème périorbitaire, éruption érythémateuse, œdème scrotal, allergie saisonnière, exfoliation cutanée, enflure de la langue, tachypnée, sensation de serrement dans la gorge, réaction immunitaire de type IV, suffocation.

2 : Comprend la dyspnée d'effort.

Cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux/négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (RH positif/HER2 négatif) non résécable, localement avancé ou métastatique

Les groupes de patients qui présentaient l'une des caractéristiques suivantes étaient exclus : antécédents de maladie cardiovasculaire significative (insuffisance cardiaque congestive de classe supérieure à 2 selon la classification de la New York Heart Association [NYHA], angine instable ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'admission à l'étude, arythmie cardiaque grave), anomalies de l'électrocardiogramme cliniquement significatives, signes de métastases actives confirmées au niveau du système nerveux central ou de méningite carcinomateuse, infection active par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, infection active grave nécessitant une antibiothérapie, maladie inflammatoire intestinale chronique active (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) et antécédents d'occlusion intestinale.

Le [Tableau 5](#) présente les effets indésirables survenus pendant le traitement lors de l'étude pivot TROPiCS-02 (IMMU-132-09), ainsi que les fréquences pour chacun, sans égard au lien de causalité évalué par l'investigateur et signalés chez cette population de patients.

Tableau 5 : Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de cancer du sein métastatique RH positif/HER2 négatif dans l'étude IMMU-132-09 (TROPiCS-02)

Effet indésirable	Trodelvy (n = 268)			Traitement au choix du médecin (n = 249)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	189 (70,5)	86 (32,1)	52 (19,4)	136 (54,6)	67 (26,9)	30 (12,0)
Anémie	98 (36,6)	20 (7,5)	0	69 (27,7)	9 (3,6)	0

Effet indésirable	Trodelvy (n = 268)			Traitement au choix du médecin (n = 249)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Leucopénie	38 (14,2)	14 (5,2)	9 (3,4)	25 (10,0)	9 (3,6)	6 (2,4)
Lymphopénie	32 (11,9)	9 (3,4)	1 (0,4)	29 (11,6)	8 (3,2)	1 (0,4)
Thrombocytopénie	17 (6,3)	0	1 (0,4)	41 (16,5)	3 (1,2)	6 (2,4)
Neutropénie fébrile	16 (6,0)	11 (4,1)	5 (1,9)	11 (4,4)	10 (4,0)	1 (0,4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe						
Vertiges	9 (3,4)	0	0	9 (3,6)	1 (0,4)	0
Affections oculaires						
Sécheresse des yeux	8 (3,0)	0	0	4 (1,6)	0	0
Larmoiement accru	4 (1,5)	0	0	5 (2,0)	0	0
Vision trouble	7 (2,6)	0	0	2 (0,8)	0	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	166 (61,9)	25 (9,3)	2 (0,7)	57 (22,9)	3 (1,2)	0
Nausées	157 (58,6)	2 (0,7)	1 (0,4)	87 (34,9)	7 (2,8)	0
Constipation	93 (34,7)	1 (0,4)	0	61 (24,5)	0	0
Vomissements	64 (23,9)	3 (1,1)	0	39 (15,7)	4 (1,6)	0
Douleur abdominale	53 (19,8)	10 (3,7)	0	34 (13,7)	2 (0,8)	0
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	26 (9,7)	1 (0,4)	0	15 (6,0)	1 (0,4)	0
Stomatite	22 (8,2)	1 (0,4)	0	18 (7,2)	3 (1,2)	0
Dyspepsie	19 (7,1)	0	0	7 (2,8)	0	0
Distension abdominale	17 (6,3)	0	0	8 (3,2)	0	0
Reflux gastro-œsophagien	14 (5,2)	0	0	9 (3,6)	0	0
Sécheresse buccale	16 (6,0)	0	0	5 (2,0)	0	0
Hémorroïdes	7 (2,6)	0	0	3 (1,2)	0	0
Douleur buccale	5 (1,9)	0	0	6 (2,4)	0	0
Colite	6 (2,2)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	0
Flatulences	6 (2,2)	0	0	1 (0,4)	0	0
Ulcère buccal	5 (1,9)	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0

Effet indésirable	Trodelvy (n = 268)			Traitement au choix du médecin (n = 249)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Colite neutropénique ¹	6 (2,2)	2 (0,7)	3 (1,1)	0	0	0
Gastrite	4 (1,5)	0	0	1 (0,4)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	105 (39,2)	16 (6,0)	0	82 (32,9)	9 (3,6)	0
Asthénie	62 (23,1)	6 (2,2)	0	50 (20,1)	5 (2,0)	0
Inflammation des muqueuses	24 (9,0)	1 (0,4)	0	14 (5,6)	0	0
Frissons	10 (3,7)	0	0	6 (2,4)	0	0
Malaise	6 (2,2)	0	0	3 (1,2)	0	0
Affections du système immunitaire						
Hypersensibilité ²	71 (26,5)	4 (1,5)	0	48 (19,3)	1 (0,4)	1 (0,4)
Infections et infestations						
Infections des voies urinaires	26 (9,7)	3 (1,1)	0	24 (9,6)	2 (0,8)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (2,6)	0	0	4 (1,6)	0	0
Pneumonie	5 (1,9)	3 (1,1)	0	9 (3,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Sepsis	4 (1,5)	2 (0,7)	2 (0,7)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
Candidose	3 (1,1)	0	0	2 (0,8)	0	0
Investigations						
Augmentation de la phosphatase alcaline	25 (9,3)	1 (0,4)	0	27 (10,8)	2 (0,8)	0
Perte de poids	15 (5,6)	0	0	14 (5,6)	0	0
Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase	12 (4,5)	5 (1,9)	1 (0,4)	8 (3,2)	2 (0,8)	0
Augmentation de la lactate-déshydrogénase	9 (3,4)	0	0	13 (5,2)	0	0
Augmentation de la créatininémie	7 (2,6)	1 (0,4)	0	4 (1,6)	2 (0,8)	0
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	3 (1,1)	0	0	0	0	0

Effet indésirable	Trodelvy (n = 268)			Traitement au choix du médecin (n = 249)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Diminution du taux de sodium dans le sang	3 (1,1)	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0
Augmentation de la bilirubine conjuguée	3 (1,1)	1 (0,4)	0	3 (1,2)	0	1 (0,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	57 (21,3)	4 (1,5)	0	52 (20,9)	2 (0,8)	0
Hypokaliémie	29 (10,8)	6 (2,2)	0	9 (3,6)	1 (0,4)	0
Hypomagnésémie	16 (6,0)	0	0	9 (3,6)	0	0
Hypoalbuminémie	12 (4,5)	0	0	7 (2,8)	0	0
Hypophosphatémie	11 (4,1)	1 (0,4)	0	5 (2,0)	1 (0,4)	0
Déshydratation	10 (3,7)	4 (1,5)	0	9 (3,6)	3 (1,2)	0
Hypercalcémie	10 (3,7)	2 (0,7)	2 (0,7)	8 (3,2)	2 (0,8)	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	40 (14,9)	1 (0,4)	0	30 (12,0)	1 (0,4)	0
Spasmes musculaires	19 (7,1)	0	0	11 (4,4)	0	0
Douleur aux extrémités	17 (6,3)	0	0	13 (5,2)	2 (0,8)	0
Affections du système nerveux						
Céphalées	44 (16,4)	1 (0,4)	0	36 (14,5)	2 (0,8)	0
Étourdissements	22 (8,2)	0	0	11 (4,4)	1 (0,4)	0
Dysgueusie	12 (4,5)	0	0	12 (4,8)	0	0
Troubles mnésiques	4 (1,5)	0	0	3 (1,2)	0	0
Affections psychiatriques						
Insomnie	21 (7,8)	0	0	19 (7,6)	0	0
État confusionnel	5 (1,9)	0	0	3 (1,2)	2 (0,8)	0
Affections du rein et des voies urinaires						
Dysurie	9 (3,4)	0	0	4 (1,6)	0	0
Protéinurie	3 (1,1)	0	0	0	0	0

Effet indésirable	Trodelvy (n = 268)			Traitement au choix du médecin (n = 249)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée	49 (18,3)	5 (1,9)	0	39 (15,7)	10 (4,0)	1 (0,4)
Toux	33 (12,3)	0	0	18 (7,2)	1 (0,4)	0
Épistaxis	22 (8,2)	0	0	6 (2,4)	1 (0,4)	0
Rhinorrhée	13 (4,9)	0	0	4 (1,6)	0	0
Douleur oropharyngée	10 (3,7)	0	0	1 (0,4)	0	0
Dysphonie	3 (1,1)	0	0	1 (0,4)	0	0
Rhinite allergique	8 (3,0)	0	0	1 (0,4)	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie	128 (47,8)	0	0	46 (18,5)	0	0
Prurit	32 (11,9)	1 (0,4)	0	6 (2,4)	0	0
Éruption cutanée	24 (9,0)	0	0	14 (5,6)	2 (0,8)	0
Peau sèche	17 (6,3)	0	0	8 (3,2)	0	0
Éruption maculopapuleuse	13 (4,9)	2 (0,7)	0	6 (2,4)	1 (0,4)	0
Hyperpigmentation cutanée	7 (2,6)	0	0	3 (1,2)	0	0
Dermatite acnéiforme	7 (2,6)	0	0	1 (0,4)	0	0
Douleur cutanée	5 (1,9)	0	0	2 (0,8)	0	0
Affections des ongles	4 (1,5)	0	0	0	0	0
Eczéma	4 (1,5)	0	0	1 (0,4)	0	0
Affections vasculaires						
Hypertension	17 (6,3)	5 (1,9)	0	11 (4,4)	1 (0,4)	0
Hypotension	13 (4,9)	1 (0,4)	2 (0,7)	8 (3,2)	4 (1,6)	0
Bouffées de chaleur	9 (3,4)	0	0	8 (3,2)	0	0
Bouffées vasomotrices	3 (1,1)	0	0	1 (0,4)	0	0

Les traitements au choix du médecin incluaient l'un des agents suivants en monothérapie : éribuline (n = 130), capécitabine (n = 22), gemcitabine (n = 56) ou vinorelbine (n = 63).

Les termes utilisés pour le codage des événements indésirables étaient les termes préférés du Dictionnaire médical pour les activités réglementaires (MedDRA), version 25.0.

Les termes « baisse du nombre de neutrophiles », « baisse du nombre de globules blancs », « baisse du nombre de lymphocytes », « baisse du nombre de plaquettes », « baisse du taux d'hémoglobine » et « baisse du nombre de globules rouges » ont été remplacés respectivement par neutropénie, leucopénie, lymphopénie, thrombocytopénie et anémie.

1 : Comprend le terme préféré de colite neutropénique et les événements signalés en tant que typhlite.

2 : Les réactions d'hypersensibilité incluent les réactions survenues le jour de l'administration ou un jour après. Englobe les réactions classées selon les termes préférentiels suivants : toux, dyspnée, éruption cutanée, prurit, stomatite, hypotension, éruption maculopapuleuse, bouffées vasomotrices, érythème, ulcère buccal, dermatite acnéiforme, eczéma, éruption érythémateuse, conjonctivite, œdème généralisé, réaction liée à la perfusion, rhinite allergique, urticaire, phlyctène, chéilite, allergie aux produits de contraste, dermatite, dermatite exfoliative généralisée, hypersensibilité médicamenteuse, œdème oculaire, œdème, œdème périorbitaire, éruption prurigineuse, éternuements.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques (< 1 %) chez des patients atteints de cancer du sein métastatique triple négatif traités par Trodelvy dans le cadre de l'étude ASCENT ont inclus :

Affections de l'oreille et du labyrinthe : douleurs dans l'oreille, vertiges

Affections gastro-intestinales : colite neutropénique, nausées, glossodynie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique, douleur thoracique non cardiaque, xérose

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique

Infections et infestations : bronchite, herpès buccal, sepsis, diverticulite, herpès génital

Lésions, intoxications et complications d'interventions : réaction liée à la perfusion

Investigations : augmentation du temps de céphaline activée, augmentation du taux de lactate-déshydrogénase sanguine, augmentation du poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : trouble de l'appétit

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculo-squelettique, douleur au cou, fatigue musculaire

Affections psychiatriques : anxiété

Affections du rein et des voies urinaires : protéinurie

Affections des organes de reproduction et du sein : sécheresse vulvovaginale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hypoxie, congestion nasale, rhinorrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite, sueurs nocturnes, décoloration de la peau, urticaire, eczéma, macules, onychoclasie, hyperpigmentation cutanée

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices, hypertension

Les effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques (< 1 %) chez des patients atteints de cancer du sein métastatique RH positif/HER2 négatif traités par Trodelvy dans le cadre de l'étude TROPiCS-02 ont inclus :

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

Affections gastro-intestinales : dysesthésie orale, entérite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : xérose

Affections hépatobiliaires : hypertransaminasémie

Infections et infestations : éruption pustuleuse, bactériémie

Lésions, intoxications et complications d'interventions : réaction liée à la perfusion

Affections du système nerveux : syndrome cholinergique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : ulcère nasal

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Tableau 6 : Anomalies des tests hématologiques les plus fréquentes dans l'étude ASCENT (≥ 10 % dans chacun des groupes) chez des patients atteints de cancer du sein métastatique triple négatif

Anomalies des tests hématologiques	Trodelvy (n = 258)			Traitement au choix du médecin (n = 224)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Baisse du taux d'hémoglobine	242 (93,8)	23 (8,9)	0	189 (84,3)	13 (5,8)	0
Baisse du nombre de leucocytes	226 (87,6)	91 (35,3)	15 (5,8)	157 (70,1)	45 (20,1)	12 (5,4)
Baisse du nombre de lymphocytes	202 (78,3)	71 (27,5)	10 (3,9)	152 (67,9)	50 (22,3)	4 (1,8)
Baisse du nombre de neutrophiles	201 (77,9)	82 (31,8)	44 (17,1)	134 (59,8)	47 (21,0)	33 (14,7)
Baisse du nombre de plaquettes	58 (22,5)	2 (0,8)	1 (0,4)	72 (32,1)	5 (2,2)	1 (0,4)

Tableau 7 : Anomalies des tests hématologiques les plus fréquentes dans l'étude TROPiCS-02 (≥ 10 % dans chacun des groupes) chez des patients atteints de cancer du sein métastatique RH positif/HER2 négatif

Anomalies des tests hématologiques	Trodelvy (n = 268)			Traitement au choix du médecin (n = 249)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Hématologie						
Baisse du taux d'hémoglobine	193 (72,8)	20 (7,5)	0	143 (59,3)	12 (5,0)	0
Baisse du nombre de leucocytes	235 (88,7)	69 (26,0)	32 (12,1)	177 (73,4)	51 (21,2)	11 (4,6)

Anomalies des tests hématologiques	Trodelvy (n = 268)			Traitement au choix du médecin (n = 249)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Baisse du nombre de lymphocytes	174 (65,7)	52 (19,6)	4 (1,5)	114 (47,3)	30 (12,4)	3 (1,2)
Baisse du nombre de neutrophiles	220 (83,0)	84 (31,7)	55 (20,8)	163 (67,6)	65 (27,0)	32 (13,3)
Baisse du nombre de plaquettes	57 (21,5)	2 (0,8)	3 (1,1)	72 (29,9)	4 (1,7)	5 (2,1)
Éosinophilie	35 (13,2)	0	0	11 (4,6)	0	0
Chimie du sang						
Hyperglycémie	97 (37,0)	0	0	73 (30,8)	0	0
Hypoalbuminémie	83 (31,7)	0	0	66 (28,0)	1 (0,4)	0
Diminution de la clairance de la créatinine	64 (24,3)	6 (2,3)	0	46 (19,4)	2 (0,8)	1 (0,4)
Augmentation de la phosphatase alcaline	62 (23,6)	0	0	56 (23,6)	2 (0,8)	0
Hypokaliémie	58 (22,1)	10 (3,8)	1 (0,4)	29 (12,2)	1 (0,4)	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	56 (21,2)	3 (1,1)	0	74 (31,2)	5 (2,1)	0
Hyponatrémie	51 (19,4)	2 (0,8)	0	40 (16,9)	0	1 (0,4)
Hypomagnésémie	50 (19,2)	0	2 (0,8)	37 (15,9)	0	0
Hypophosphatémie	45 (17,4)	0	0	24 (10,4)	0	0
Hyperphosphatémie	42 (16,2)	0	0	39 (16,9)	0	0
Augmentation de la lactate-déshydrogénase	44 (16,9)	0	0	65 (28,0)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	43 (16,3)	4 (1,5)	0	59 (24,9)	3 (1,3)	0
Hyperkaliémie	37 (14,1)	3 (1,1)	2 (0,8)	22 (9,3)	0	0

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée avec le sacituzumab govitecan ou ses composants. Il est possible que les inhibiteurs ou inducteurs de l'UGT1A1 augmentent ou diminuent, respectivement, l'exposition au SN-38.

L'administration concomitante de Trodelvy avec des inhibiteurs de l'UGT1A1 peut augmenter l'incidence des événements indésirables en raison d'une augmentation potentielle de l'exposition systémique au SN-38 [voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)]. Éviter l'administration d'inhibiteurs de l'UGT1A1 en même temps que Trodelvy.

L'exposition au SN-38 peut être réduite chez les patients recevant en même temps des inducteurs de l'enzyme UGT1A1 [voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)]. Éviter l'administration d'inducteurs de l'UGT1A1 en même temps que Trodelvy.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec des facteurs comportementaux n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments énumérés dans le [Tableau 8](#) est basée des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c.-à-d. ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 8 : Interactions médicament-médicament potentielles

Nom propre / Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'UGT1A1	Théoriques	Augmentation de l'exposition au SN-38	Éviter l'administration d'inhibiteurs de l'UGT1A1 (comme le propofol, le kétoconazole, les inhibiteurs de la tyrosine-kinase de l'EGF-R) en même temps que Trodelvy
Inducteurs de l'UGT1A1	Théoriques	Diminution de l'exposition au SN-38	Éviter l'administration d'inducteurs de l'UGT1A1 (comme la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine, les inhibiteurs de la protéase) en même temps que Trodelvy

SN-38 = la petite molécule du radical du sacituzumab govitecan; UGT1A1 = uridine diphosphate-glucuronosyl transférase 1A1

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Trodelvy (sacituzumab govitecan) est un conjugué médicament-anticorps dirigé contre Trop-2 et composé de trois éléments : 1) le sacituzumab, un anticorps humanisé qui reconnaît Trop-2 et qui est fixée de manière covalente à 2) un inhibiteur de la topoisomérase I, le SN-38, par un lieur hydrolysable (appelé CL2A).

Les données pharmacologiques laissent présumer que le sacituzumab govitecan se lie aux cellules cancéreuses exprimant Trop-2 et qu'il est internalisé avec la libération subséquente du SN-38 par hydrolyse du lieur. Le SN-38 interagit avec la topoisomérase I et empêche les fragments de brins uniques induits par la topoisomérase I de se lier de nouveau. Les dommages consécutifs pour l'ADN provoquent une apoptose et la mort cellulaire. Le sacituzumab govitecan a diminué la croissance tumorale dans des modèles murins de xénogreffes de cancer du sein triple négatif.

10.2 Pharmacodynamie

La relation exposition-réponse et l'évolution dans le temps de la réponse pharmacodynamique pour l'efficacité de Trodelvy n'ont pas été entièrement caractérisées.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de Trodelvy sur l'allongement de l'intervalle QTc a fait l'objet de la sous-étude ASCENT de phase 3 (étude IMMU-132-05; n = 17). La différence moyenne maximale par rapport aux valeurs initiales était de 9,7 millisecondes (IC à 90 % : 2,7 à 16,8 ms). Un lien exposition-réponse positif a été observé entre l'allongement de l'intervalle QTcF et les concentrations du SN-38.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique sérique du sacituzumab govitecan et du SN-38 a été évaluée chez les patients atteints de cancer du sein métastatique ayant reçu le sacituzumab govitecan en monothérapie à la dose de 10 mg/kg. Les paramètres pharmacocinétiques du sacituzumab govitecan et du SN-38 sont présentés dans le [Tableau 9](#).

Tableau 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (CV%) du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre*

	Sacituzumab govitecan (N = 693)	SN-38 libre (N = 681)
C_{max} (ng/mL)	239 000 (11 %)	98,0(45 %)
ASC_{0-168} (ng*h/mL)	5 640 000 (22 %)	3 696 (56 %)

* Les paramètres sont estimés sur la base des analyses pharmacocinétiques de la population à l'étude. C_{max} = concentration sérique maximum en fonction du temps de 0 à 168 heures après la première dose; ASC_{0-168} = aire sous la courbe de concentration sérique jusqu'à 168 heures après la première dose

Distribution :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre pour le sacituzumab govitecan était de 3,6 L.

Métabolisme :

Aucune étude de métabolisme n'a été menée avec le sacituzumab govitecan. Le SN-38 (la petite molécule du radical du sacituzumab govitecan) est métabolisé par l'UGT1A1. Le métabolite glycuronide du SN-38 (SN-38G) était détectable dans le sérum des patients.

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 métastatique triple négatif était, respectivement, de 23,4 et 17,6 heures. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance estimative moyenne (CV%) du sacituzumab govitecan est de 0,13 L/h (12 %).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Le sacituzumab govitecan n'a pas été étudié chez des patients de moins de 18 ans.
- **Polymorphisme génétique** : Le SN-38 est métabolisé par l'UGT1A1. Des variants génétiques du gène de l'UGT1A1, comme l'allèle UGT1A1*28, aboutissent à une activité enzymatique réduite de l'UGT1A1. Les personnes homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 sont exposées à un risque potentiellement accru de neutropénie, neutropénie fébrile et d'anémie causées par Trodelvy [voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**]. Approximativement 20 % de la population noire ou afro-américaine, 10 % de la population blanche et 2 % de la population de l'Est asiatique sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28. Des allèles de fonction diminuée autre qu'UGT1A1*28 peuvent être présents dans certaines populations.
- **Insuffisance hépatique** : L'exposition au sacituzumab govitecan est semblable chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et ASAT $>$ LSN, ou bilirubine $>$ 1,0 à \leq 1,5 \times LSN et taux d'ASAT indifférent; n = 257) et chez des patients ayant une fonction hépatique normale (bilirubine ou ASAT \leq LSN; n = 526).

Aucune étude n'a porté expressément sur l'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $>$ 1,5 à 3,0 fois la LSN) à sévère (bilirubine totale $>$ 3,0 fois la LSN), les expositions au sacituzumab govitecan et au SN-38 libre sont donc inconnues dans ces populations.

- **Insuffisance rénale** : Il est établi que l'élimination par voie rénale contribue faiblement à l'excrétion du SN-38, la petite molécule du radical du sacituzumab govitecan. Aucune étude n'a porté expressément sur l'insuffisance rénale sévère (Clcr de 15 à 29 mL/min), par conséquent, on ne dispose d'aucune donnée pour cette population de patients.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Trodelvy (sacituzumab govitecan) pour injection est une poudre lyophilisée stérile de couleur blanc cassé à jaunâtre en flacon unidose. Chaque flacon de Trodelvy est mis en boîte individuellement dans une boîte contenant un flacon de 180 mg.

Conserver les flacons dans un réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière jusqu'au moment de la reconstitution. Ne pas congeler.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Trodelvy est un médicament cytotoxique. Suivre les procédures spéciales applicables pour ce qui concerne sa manipulation et son élimination.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

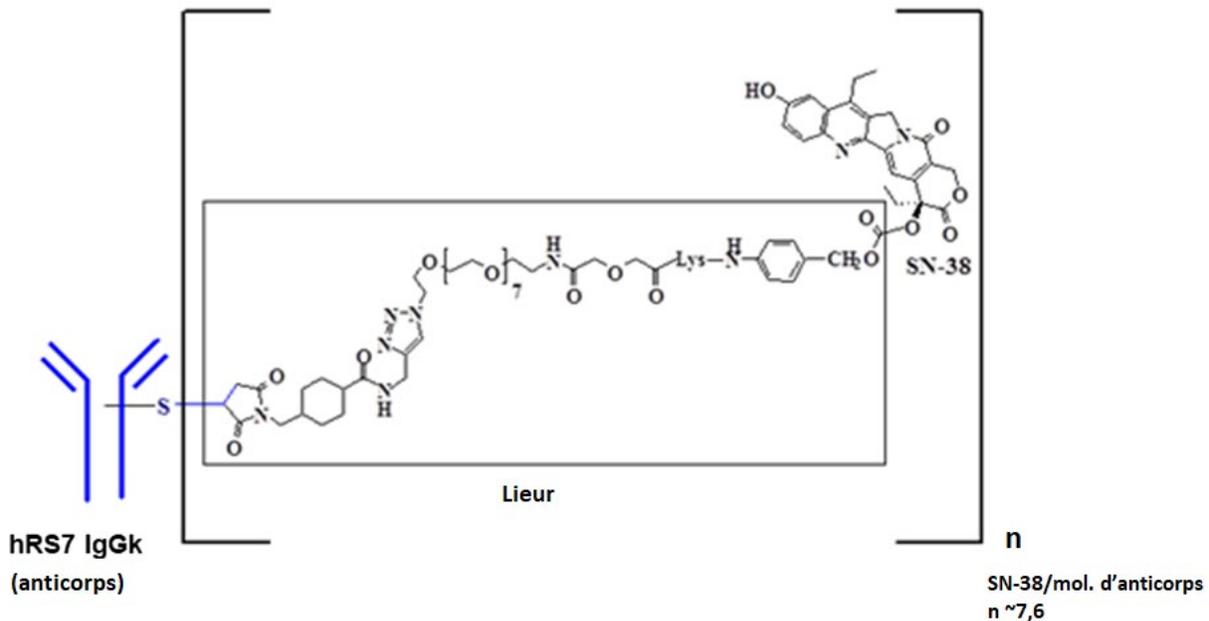
Nom propre : Sacituzumab govitecan

Nom chimique : Le sacituzumab govitecan est un anticorps dirigé contre Trop-2 et un conjugué inhibiteur de la topoisomérase, composé des trois éléments suivants :

- L'anticorps monoclonal humanisé hRS7 IgG1 κ (aussi appelé sacituzumab) qui se lie à Trop-2 (l'antigène-2 de surface des cellules trophoblastiques);
- Le médicament SN-38, un inhibiteur de la topoisomérase; et
- Un lienner hydrolysable (appelé CL2A) qui relie l'anticorps monoclonal humanisé et le SN-38.

Formule moléculaire et masse moléculaire : approximativement 160 kilodaltons

Formule de structure : Le sacituzumab govitecan contient en moyenne 7 à 8 molécules de SN-38 par molécule d'anticorps. Le sacituzumab govitecan a la structure chimique suivante :



Propriétés physicochimiques : Trodelvy (sacituzumab govitecan) pour solution injectable est une poudre lyophilisée stérile, sans conservateur, de couleur blanc cassé à jaunâtre.

Norme pharmaceutique : Norme du fabricant

Caractéristiques du produit :

L'anticorps monoclonal recombinant est produit par des cellules de mammifères (myélome murin) et les petits composants moléculaires SN-38 et CL2A sont produits par synthèse chimique.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du sein triple négatif non résécable, localement avancé ou métastatique (CSTN-m)

L'évaluation de l'efficacité de Trodelvy pour le traitement de patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif non résécable, localement avancé ou métastatique (CSTN-m) et ayant reçu au moins deux traitements antérieurs reposait sur les données de l'étude pivot ASCENT (IMMU-132-05). Le [Tableau 10](#) résume les données démographiques des patients pour l'étude ASCENT (IMMU-132-05).

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le cancer du sein métastatique triple négatif

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (écart)	Sexe
ASCENT (IMMU-132-05)	Étude de phase 3, multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire	10 mg/kg de Trodelvy par voie intraveineuse aux Jours 1 et 8 de cycles de 21 jours ou Traitement au choix du médecin (Tcm) en matière de monochimiothérapie	Total : 529 Trodelvy : 267 Tcm : 262	54 (27-82)	527 femmes 2 hommes

L'étude ASCENT a été menée auprès de 529 patients atteints de cancer du sein non résécable localement avancé ou triple négatif métastatique (CSTN-m) qui avaient rechuté après au moins deux chimiothérapies pour cancer du sein (une de ces chimiothérapies a pu être administrée dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant, à condition que la progression de la maladie soit survenue au cours d'une période de 12 mois). Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par taxane en traitement adjuvant, néoadjuvant ou au stade avancé, sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance aux taxanes, pendant ou à la fin du premier cycle de taxanes. Les inhibiteurs de PARP (Poly-ADP ribose polymérase) étaient autorisés comme l'une des deux chimiothérapies antérieures pour les patients porteurs d'une mutation documentée BRCA1/BRCA2 de la lignée germinative.

L'âge médian des patients dans la population totale de l'étude (n = 529) était de 54 ans (extrêmes : 27 à 82 ans); 99,6 % étaient des femmes; 79 % étaient des Blancs, 12 % étaient des Noirs/Afro-Américains et 81 % des patients avaient moins de 65 ans. Tous les patients présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 (43 %) ou de 1 (57 %). Quarante-deux pour cent (42 %) des patients avaient des métastases hépatiques, 8 % avaient un statut positif pour la mutation BRCA1/BRCA2 et 70 % étaient atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) au moment du diagnostic.

Dans l'ensemble, 29 % des patients avaient reçu un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1 antérieur. Treize pour cent (13 %) des patients du groupe Trodelvy dans la population totale de l'étude n'ont reçu qu'un seul traitement à action générale dans un contexte métastatique.

Les patients ayant des métastases cérébrales stables étaient admissibles. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau préalable à l'inscription était requise pour les patients ayant des métastases cérébrales connues ou suspectées afin de les préciser. L'étude a inclus un maximum

prédéfini de 15 % de patients ayant des métastases cérébrales. Douze pour cent (12 %) avaient, au départ, des métastases cérébrales traitées et stables (n = 61; 32 dans le groupe Trodelvy et 29 dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie à un seul agent).

Les groupes de patients qui présentaient l'une des caractéristiques suivantes étaient exclus de l'étude clinique : antécédents connus de maladie de Gilbert ou de maladie touchant seulement les os, angine instable, infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque congestive dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire ou arythmie cardiaque d'importance clinique (autre qu'une fibrillation auriculaire stable) nécessitant la prise d'un antiarythmique, infection active nécessitant l'administration d'une antibiothérapie par voie IV dans la semaine précédant l'instauration du traitement, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), porteur du virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, maladie inflammatoire intestinale chronique active (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), saignements cliniquement significatifs, occlusion intestinale ou perforation gastro-intestinale dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire et maladie pulmonaire obstructive chronique active d'importance clinique ou autre maladie respiratoire modérée à sévère dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire.

Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit une dose de 10 mg/kg de Trodelvy en perfusion intraveineuse aux Jours 1 et 8 de cycles de traitement de 21 jours (n = 267) ou une monochimiothérapie au choix du médecin, conformément à la notice autorisée (n = 262). Avant la répartition aléatoire, l'investigateur pouvait choisir parmi les agents suivants : éribuline (n = 139), capécitabine (n = 33), gemcitabine (n = 38) ou vinorelbine (sauf dans les cas de neuropathie de grade 2, n = 52).

Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) tel que mesuré par un groupe central, indépendant d'experts en radiologie, maintenus dans l'insu, utilisant les critères d'évaluation de la réponse dans les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) pour tumeurs solides (v1.1). Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité secondaires comprenaient la survie globale (SG), les taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DDR). Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés dans le [Tableau 11](#), la [Figure 1](#) et la [Figure 2](#).

Tableau 11 : Résultats de l'évaluation de l'efficacité issus de l'étude ASCENT (tous les sujets répartis au hasard, population en intention de traiter [ITT])

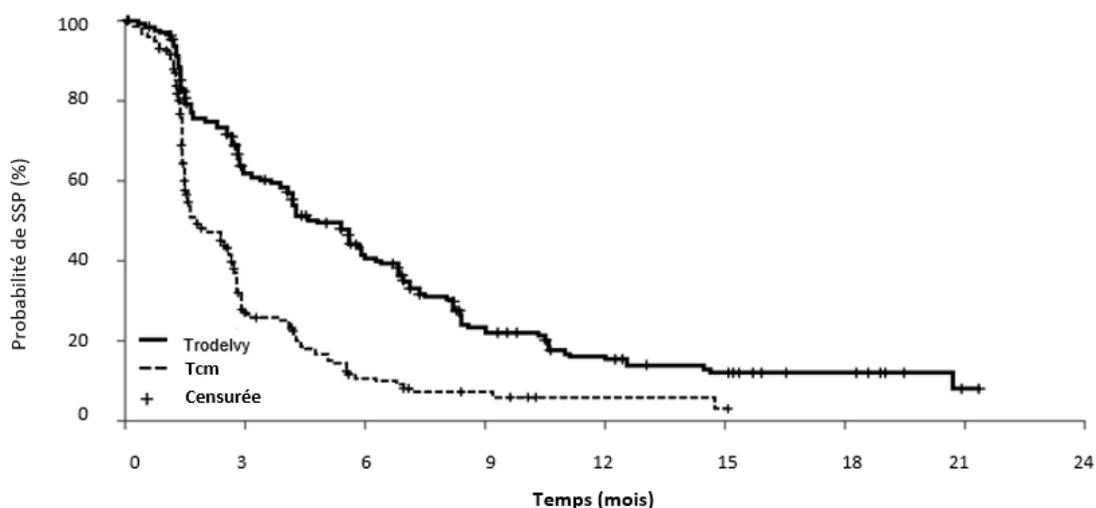
	Trodelvy n = 267	Traitement au choix du médecin (Tcm) n = 262
Survie sans progression¹		
Nombre de patients présentant un événement (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
SSP médiane, en mois (IC à 95 %)	4,8 (4,1, 5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,43 (0,35, 0,54)	
Valeur p ²	< 0,0001	
Survie globale		
Nombre de décès (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
SG médiane, en mois (IC à 95 %)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,51 (0,41, 0,62)	

	Trodelvy n = 267	Traitement au choix du médecin (Tcm) n = 262
Valeur p^2	< 0,0001	

- 1 La SSP était définie comme l'intervalle entre la date de répartition aléatoire et la date de la première progression radiologique de la maladie ou du décès toutes causes confondues, la première date étant retenue.
- 2 Calculée à partir du test logarithmique par rangs, corrigée en fonction de divers facteurs de stratification : nombre de chimiothérapies administrées antérieurement, présence connue de métastases cérébrales à l'inclusion et région.

IC = intervalle de confiance

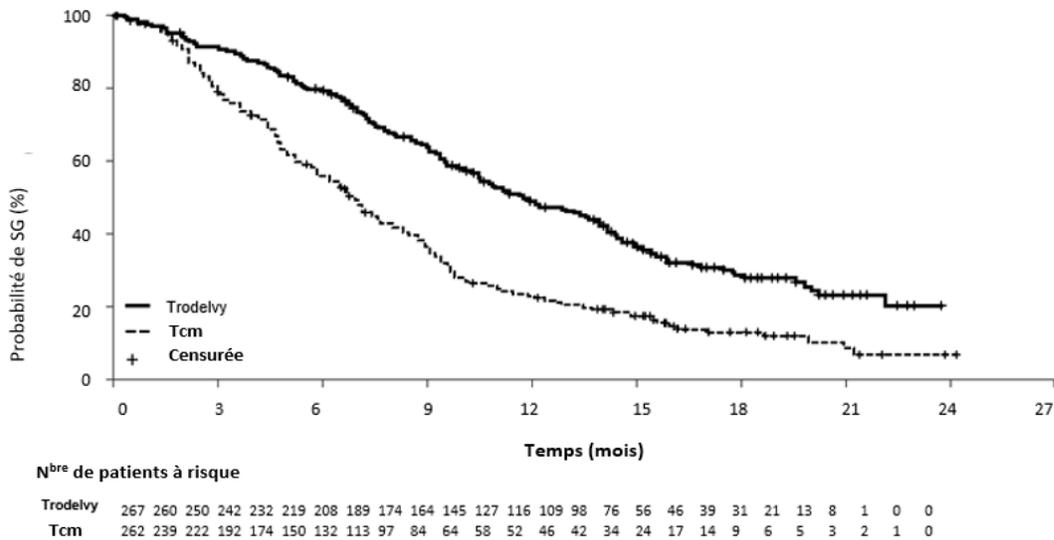
Figure 1 : Survie sans progression (tous les sujets répartis au hasard, population en intention de traiter [ITT]) établie au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu dans l'étude ASCENT



N^{bre} de patients à risque

Trodelvy	267	251	184	145	135	110	82	64	55	38	34	25	23	17	16	14	9	8	8	5	3	1	0
Tcm	262	199	87	41	37	23	13	9	7	6	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Figure 2 : Survie globale (tous les sujets répartis au hasard, population en intention de traiter [ITT]) dans l'étude ASCENT



Pour la population en intention de traiter, le nombre de personnes ayant répondu au traitement était de 83 (31 %) dans le groupe recevant Trodelvy et de 11 (4 %) dans le groupe témoin. La durée médiane de réponse était de 6,3 mois dans le groupe de traitement et de 3,6 mois dans le groupe témoin.

Chez les patients sans métastases au cerveau (n = 468), la survie médiane sans progression dans le groupe recevant Trodelvy était de 5,6 mois (IC à 95 % : 4,3 à 6,3) et le RR estimé était de 0,41 (IC à 95 % : 0,32 à 0,52). Chez les patients présentant des métastases au cerveau (n = 61), la survie médiane sans progression dans le groupe recevant Trodelvy était de 2,8 mois (IC à 95 % : 1,5 à 3,9) avec un RR estimé de 0,65 (IC à 95 % : 0,35 à 1,22).

Chez les patients sans métastases au cerveau (n = 468), la survie globale médiane dans le groupe recevant Trodelvy était de 12,1 mois (IC à 95 % : 10,7 à 14,0) avec un RR estimé de 0,48 (IC à 95 % : 0,38 à 0,59). Chez les patients présentant des métastases au cerveau (n = 61), la survie globale médiane dans le groupe recevant Trodelvy était de 6,8 mois (IC à 95 % : 4,7 à 14,1) avec un RR estimé de 0,87 (IC à 95 % : 0,47 à 1,63).

Cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (RH positif/HER2 négatif) non résécable, localement avancé ou métastatique

L'efficacité de Trodelvy pour le traitement de patients adultes atteints de cancer du sein RH positif/HER2 négatif non résécable, localement avancé ou métastatique, a été évaluée dans le cadre de l'étude pivot TROPiCS-02 (IMMU-132-09). Le [Tableau 12](#) résume les données démographiques des patients pour l'étude TROPiCS-02 (IMMU-132-09).

Tableau 12 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le cancer du sein métastatique RH positif/HER2 négatif

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (écart)	Sexe
------------	-----------------------	---	----------------------	--------------------	------

TROPiCS-02 (IMMU-132-09)	Étude de phase 3, multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire	10 mg/kg de Trodelvy par voie intraveineuse aux Jours 1 et 8 de cycles de 21 jours ou Traitement au choix du médecin (Tcm) en matière de mono-chimiothérapie, par voie intraveineuse ou orale	Total : 543 Trodelvy : 272 Tcm : 271	56 (27-86)	538 femmes 5 hommes
-----------------------------	--	---	--	------------	------------------------

L'étude TROPiCS-02, une étude multicentrique, ouverte, à répartition, a été menée auprès de 543 patients atteints de cancer du sein RH positif/HER2 négatif (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/HIS-) non résecable, localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après les traitements suivants, quel que soit le contexte : inhibiteur des CDK 4/6, thérapie endocrinienne et un taxane; les patients avaient reçu au moins deux chimiothérapies antérieures dans un contexte métastatique (une de ces chimiothérapies a pu être administrée dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant, à condition que la progression ou la récurrence de la maladie soit survenue au cours d'une période de 12 mois).

Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit Trodelvy (n = 272), soit le traitement choisi par l'investigateur (n = 271) parmi les agents de chimiothérapie suivants : éribuline (n = 130), vinorelbine (n = 63), gemcitabine (n = 56) ou capécitabine (n = 22). Les facteurs de stratification suivants ont été appliqués pour la répartition aléatoire : chimiothérapies administrées antérieurement dans un contexte métastatique (2 c. 3-4), métastase viscérale (Oui ou Non) et thérapie endocrinienne dans un contexte métastatique pendant au moins six mois (Oui ou Non).

Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. L'administration de Trodelvy était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) si les patients étaient stables sur le plan clinique et si l'investigateur considérait que le traitement leur apportait des bénéfices cliniques. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la SSP établie au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu conformément aux critères RECIST v 1.1. D'autres paramètres d'évaluation de l'efficacité comprenaient la SG, les TRO établis au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu et la DDR établie au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu.

L'âge médian des patients dans la population de l'étude était de 56 ans (extrêmes : 27 à 86 ans), et 26 % des patients avaient 65 ans ou plus. La majorité des patients étaient des femmes (99 %); 67 % étaient des Blancs, 4 % étaient des Noirs, 3 % étaient des Asiatiques et 26 % étaient de race inconnue. Les patients avaient reçu une médiane de 7 (extrêmes : 3 à 17) traitements systémiques antérieurs dans tous les contextes et de 3 (extrêmes : 0 à 8) chimiothérapies systémiques antérieures dans un contexte métastatique. Environ 42 % des patients avaient reçu deux chimiothérapies antérieures dans un contexte métastatique alors que 58 % des patients avaient reçu trois ou quatre chimiothérapies antérieures, et tous les patients présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 (44 %) ou de 1 (56 %). Quarante-vingt-quinze pour cent des patients présentaient des métastases viscérales. La plupart des

patients avaient reçu une thérapie endocrinienne dans un contexte métastatique pendant ≥ 6 mois (86 %). Le suivi était d'une durée médiane de 12,5 mois (extrêmes : 0,0 à 35,5).

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés dans le [Tableau 13](#), la [Figure 3](#) et la [Figure 4](#).

Tableau 13 : Résultats de l'évaluation de l'efficacité issus de l'étude TROPiCS-02

	Trodelvy n = 272	Traitement au choix du médecin (Tcm) n = 271
Survie sans progression établie au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu¹		
SSP médiane, en mois (IC à 95 %)	5,5 (4,2, 7,0)	4,0 (3,1, 4,4)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,661 (0,529, 0,826)	
Valeur p^2	0,0003	
Survie globale³		
SG médiane, en mois (IC à 95 %)	14,4 (13,0, 15,7)	11,2 (10,1, 12,7)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,789 (0,646, 0,964)	
Valeur p^2	0,0200	

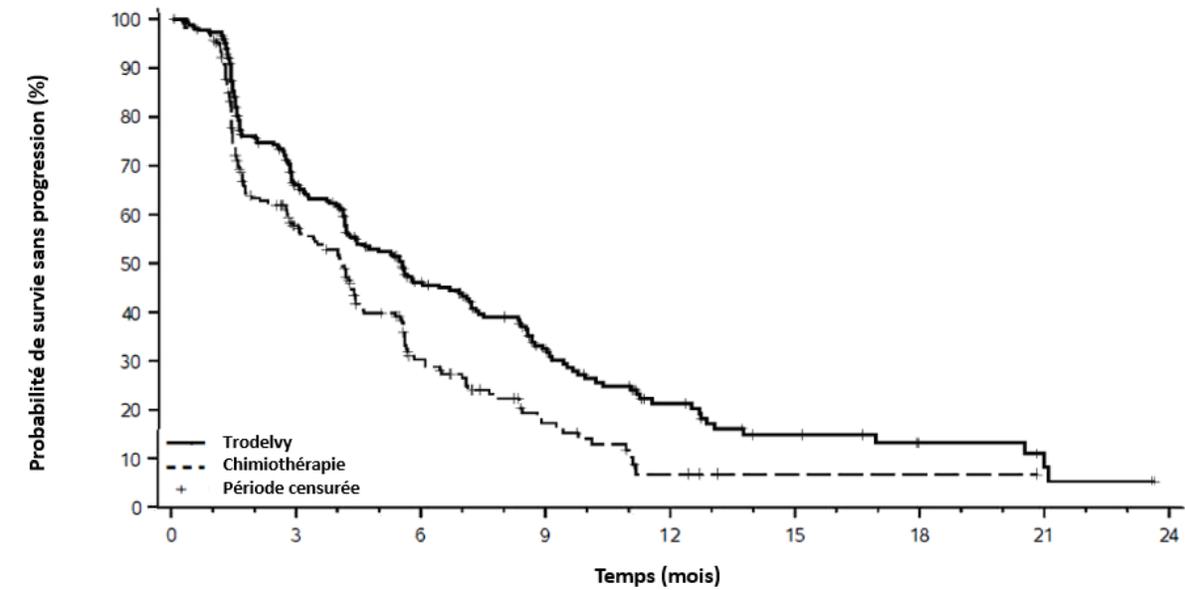
- 1 La SSP était définie comme l'intervalle entre la date de répartition aléatoire et la date de la première progression radiologique de la maladie ou du décès toutes causes confondues, la première date étant retenue. La SSP était basée sur les résultats de l'analyse primaire.
- 2 Calculée à partir du test logarithmique par rangs, corrigée en fonction de divers facteurs de stratification : chimiothérapies administrées antérieurement dans un contexte métastatique (2 c. 3-4), métastase viscérale (Oui ou Non) et thérapie endocrinienne dans un contexte métastatique pendant au moins six mois (Oui ou Non).
- 3 Deuxième analyse intermédiaire de la SG (menée lorsque 390 événements de SG avaient été observés).

IC = intervalle de confiance

Pour la population en intention de traiter, le nombre de personnes ayant répondu au traitement était de 57 (21 %) dans le groupe recevant Trodelvy et de 38 (14 %) dans le groupe recevant l'agent choisi par le médecin (rapport de cotes [IC 95 %] : 1,625 [1,034, 2,555], $p = 0,0348$). La durée médiane de réponse était de 8,1 mois dans le groupe recevant Trodelvy et de 5,6 mois dans le groupe recevant l'agent choisi par le médecin.

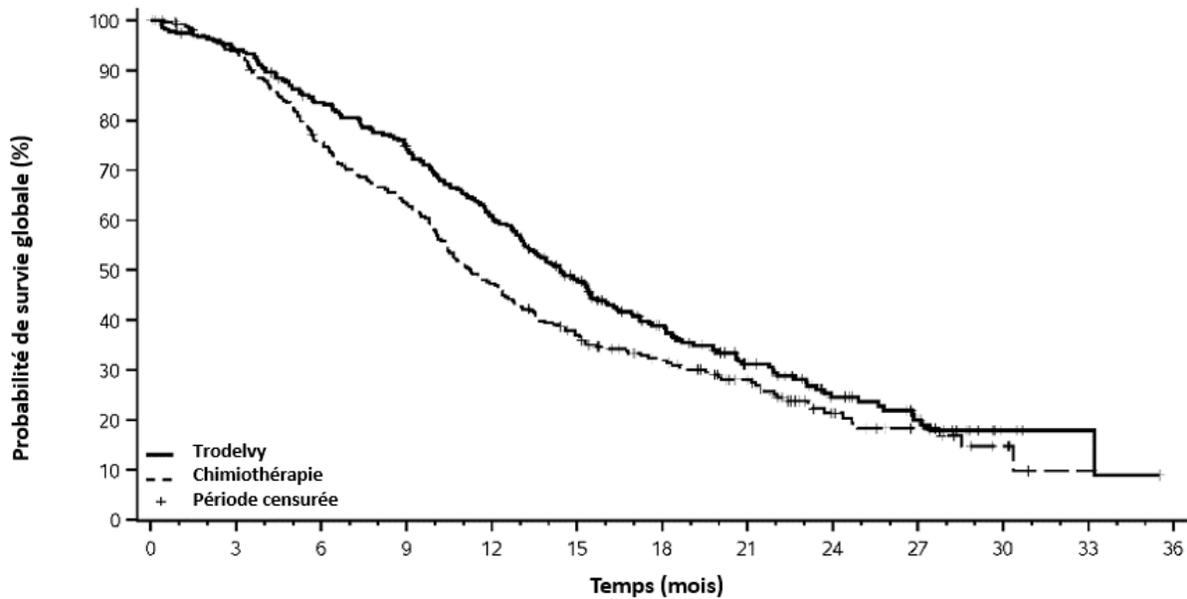
Le taux de SPP était de 21,3 % (IC à 95 % : 15,2, 28,1) et de 7,1 % (IC à 95 % : 2,8, 13,9) après 12 mois dans le groupe recevant Trodelvy et dans le groupe recevant l'agent choisi par le médecin, respectivement. Cette analyse était de nature exploratoire étant donné qu'aucune analyse statistique officielle n'a été effectuée.

Figure 3 : Diagramme de Kaplan-Meier de la SSP établie au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu dans l'étude TROPiCS-02



N ^{bre} de patients à risque		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Trodelvy	272	148	82	44	22	12	6	3	0	0
Chimiothérapie	271	105	41	17	4	1	1	0	0	0

Figure 4 : Diagramme de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude TROPiCS-02



N ^{bre} de patients à risque		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Trodelvy	272	252	221	197	160	120	80	53	31	20	4	2	0	
Chimiothérapie	271	246	196	164	122	92	70	49	23	13	5	1	0	

14.2 Immunogénicité

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. En outre, la présence d'anticorps anti-médicament détectée par un test (y compris d'anticorps neutralisants) peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, le moment de prélèvement des échantillons, les traitements concomitants et une affection sous-jacente. Toute différence observée empêche de comparer l'incidence d'anticorps anti-médicament dans les études décrites ci-dessous et l'incidence d'anticorps anti-médicament dans d'autres études, y compris celles portant sur Trodelvy.

Dans les études cliniques chez des patients traités par Trodelvy, 9 (1,1 %) patients sur 785 ont développé des anticorps dirigés contre le sacituzumab govitecan; 6 de ces patients (0,8 % de l'ensemble des patients traités par Trodelvy) présentaient des anticorps neutralisants contre le sacituzumab govitecan. En raison de la faible incidence des anticorps anti-médicament, l'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ainsi que sur l'innocuité et l'efficacité du sacituzumab govitecan n'est pas connu.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Macaques de Buffon

Chez les macaques de Buffon, la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour le sacituzumab govitecan a été fixée à une dose atteignant jusqu'à 50 mg/kg pendant quatre cycles de traitement (aux Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours), et un effet léthal s'est manifesté à une dose de 120 mg/kg administrée à 3 jours d'intervalle; cet effet a été considéré comme ayant un lien avec une dépression médullaire et des troubles gastro-intestinaux. Dans les différentes études, les organes cibles comprenaient également l'appareil reproducteur femelle, la peau, les reins et/ou les organes lymphoïdes.

Cancérogénicité et mutagénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée sur les animaux pour évaluer le risque carcinogène ou mutagène de Trodelvy.

Le SN-38 s'est avéré clastogène dans un test du micronoyau de cellules de mammifères sur des cellules d'ovaires de hamster chinois et n'a pas été mutagène dans un test de mutation bactérienne inverse in vitro (test Ames).

Génotoxicité

Le potentiel génotoxique du sacituzumab govitecan n'a pas été pleinement évalué. Le sacituzumab govitecan renferme le SN-38, un inhibiteur génotoxique de la topoisomérase I. Comme il est toxique pour les cellules à division rapide, cela laisse présumer qu'il pourrait être embryotoxique et tératogène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Effets sur la fertilité

Il n'y a pas eu d'étude visant expressément à évaluer les effets du sacituzumab govitecan sur la fertilité. Dans une étude sur la toxicité de doses répétées chez des macaques de Buffon, l'administration

intraveineuse de sacituzumab govitecan au Jour 1 et au Jour 4 a entraîné une atrophie de l'endomètre, une hémorragie utérine, une tendance accrue à l'atrésie des follicules ovariens et une atrophie des cellules de l'épithélium vaginal à des doses ≥ 60 mg/kg (soit au moins 6 fois la dose de 10 mg/kg recommandée chez l'humain, en fonction du poids corporel).

Effets toxiques sur le développement

Le sacituzumab govitecan n'a fait l'objet d'aucune étude portant sur la toxicité pour la reproduction et le développement chez les animaux.

Étude sur la toxicité chez les jeunes animaux

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité du sacituzumab govitecan chez les jeunes animaux.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

TRODELVY^{MD}

Sacituzumab govitecan en poudre pour solution injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Trodelvy**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Trodelvy**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Faible nombre de globules blancs (leucopénie).** Un faible nombre de globules blancs est fréquent avec Trodelvy; il peut parfois être sévère et mener à des infections qui peuvent mettre la vie en danger ou causer la mort. Votre professionnel de la santé doit vérifier votre numération de cellules sanguines avant le traitement avec Trodelvy et avant l'administration de chaque dose. Si votre nombre de globules blancs est trop bas, il se peut que votre médecin doive diminuer votre dose de Trodelvy, ou dans certains cas, arrêter le traitement avec Trodelvy. Votre prestataire de soins de santé peut devoir vous donner des antibiotiques si vous développez de la fièvre pendant que votre nombre de globules blancs est faible.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous développez l'un des signes d'infection suivants au cours d'un traitement avec Trodelvy :

- fièvre
- frissons
- toux
- essoufflement
- douleur ou brûlure en urinant

- **Diarrhée sévère :** Les diarrhées sont fréquentes avec Trodelvy et peuvent aussi être sévères. Votre professionnel de la santé surveillera la survenue de diarrhées et vous donnera un médicament si nécessaire pour vous aider à la contrôler. Si vous perdez trop de fluide corporel (déshydratation), il pourra devoir vous donner des liquides et des électrolytes pour remplacer les sels du corps. Votre professionnel de la santé pourrait diminuer votre dose de Trodelvy ou arrêter le traitement si votre diarrhée est sévère et ne peut pas être contrôlée avec des médicaments antidiarrhéiques.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé dans les cas suivants :

- Au premier épisode de diarrhée durant votre traitement par Trodelvy
- Si vos selles sont noires ou teintées de sang
- Si vous avez des symptômes associés à une perte de liquide (déshydratation) et de sels excessive, comme des vertiges, des étourdissements ou la sensation d'être sur le point de vous évanouir
- Si vous êtes incapable d'avaler des liquides en raison de nausées ou de vomissements
- Si la diarrhée ne disparaît pas en l'espace de 24 heures

Pourquoi Trodelvy est-il utilisé?

Trodelvy est un médicament sur ordonnance utilisé pour traiter des adultes âgés de 18 ans ou plus atteints d'un type de cancer du sein qui est :

- négatif aux récepteurs hormonaux (RH) de l'estrogène et de la progestérone et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) (ce qu'on appelle un cancer du sein triple négatif) **et**
 - qui s'est étendu à d'autres parties du corps ou qui ne peut pas être retiré chirurgicalement (métastatique) **et**
 - pour lequel les patients ont reçu antérieurement deux traitements ou plus, dont au moins un doit avoir été administré dans un contexte métastatique.
- positif aux récepteurs hormonaux et négatif au HER2 **et**
 - métastatique **et**
 - pour lequel les patients ont reçu antérieurement une thérapie endocrinienne **et** au moins deux traitements supplémentaires à action générale dans un contexte métastatique.

Comment Trodelvy agit-il?

Trodelvy est un type de médicament appelé « anticorps monoclonal » lié à un type de médicament appelé « inhibiteur de la topoisomérase ». Ensemble, ces médicaments pourraient ralentir la croissance et l'extension de votre cancer.

Quels sont les ingrédients dans Trodelvy?

Ingrédients médicinaux : sacituzumab govitecan

Ingrédients non médicinaux : acide 2-(N-morpholino) éthane sulfonique, polysorbate 80, tréhalose dihydraté

Trodelvy est disponible sous les formes posologiques suivantes :

180 mg, poudre lyophilisée pour solution injectable dans un flacon pour dose unique

- **Ne prenez pas Trodelvy si** : vous êtes allergique au sacituzumab govitecan ou à l'un des autres ingrédients de Trodelvy.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Trodelvy, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Trodelvy peut nuire à votre bébé à naître. Votre professionnel de la santé vérifiera si vous êtes enceinte avant que vous commenciez à recevoir Trodelvy.
- Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose de Trodelvy. Parlez à votre professionnel de la santé de vos choix en matière de contraception pour savoir ce qui pourrait vous convenir pendant cette période.
- Les hommes qui ont une partenaire féminine pouvant devenir enceinte doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière dose de Trodelvy.
- Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si vous ou votre partenaire devenez enceinte pendant le traitement avec Trodelvy.

- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si Trodelvy passe dans votre lait maternel et peut nuire à votre bébé. Ne pas allaiter pendant le traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière dose de Trodelvy.
- On vous a dit que vous étiez porteur/porteuse du gène de l'uridine diphosphate-glycuronosyl transférase A1 (UGT1A1)*28. Les personnes porteuses de ce gène ont un risque accru d'effets indésirables avec Trodelvy, notamment de faible nombre de globules blancs.
- Vous avez des problèmes au foie.
- Vous avez moins de 18 ans. On ignore si Trodelvy est sécuritaire et efficace chez les enfants.

Autres mises en garde à connaître :

- Des nausées et vomissements peuvent se produire avec Trodelvy. Votre professionnel de la santé pourrait diminuer votre dose de Trodelvy ou arrêter le traitement si votre diarrhée est sévère et ne peut pas être contrôlée avec des médicaments antidiarrhéiques.
- Vous devez savoir que Trodelvy peut affecter votre fertilité. Parlez à votre professionnel de la santé si vous prévoyez avoir des enfants.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Trodelvy :

- Inhibiteurs de l'UGT1A1 tels que le sulfate d'atazanavir.
- Inducteurs de l'UGT1A1 tels que : éfavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, rifampine.

Comment prendre Trodelvy :

- Votre professionnel de la santé vous administrera Trodelvy dans une veine par une tubulure de perfusion intraveineuse (IV).
- Trodelvy est administré une fois par semaine, aux Jours 1 et 8 d'un cycle de traitement de 21 jours.
- Vous recevrez la première dose de Trodelvy sur une période de 3 heures. Si vous tolérez bien la première dose, les doses suivantes pourront être administrées en 1 à 2 heures.
- Avant chaque dose de Trodelvy, vous recevrez des médicaments pour contribuer à éviter des réactions à la perfusion (nausées et vomissements).
- Vous ferez l'objet d'une surveillance pour les effets indésirables au cours de chaque perfusion et pendant au moins 30 minutes après avoir reçu chaque perfusion de Trodelvy.
- Votre professionnel de la santé pourrait ralentir ou arrêter temporairement votre perfusion de Trodelvy si vous avez une réaction liée à la perfusion, ou arrêter définitivement Trodelvy si vous avez une réaction liée à la perfusion qui met votre vie en danger.
- Votre professionnel de la santé décidera combien de temps vous continuerez à recevoir Trodelvy.

Dose habituelle :

10 mg/kg administrés une fois par semaine, aux Jours 1 et 8 d'un cycle de traitement de 21 jours.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Trodelvy, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible pour reprogrammer votre rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Trodelvy?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Trodelvy. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Infection des voies urinaires pouvant causer des mictions fréquentes et douloureuses
- Douleur ou sensation de brûlure en urinant
- Hémorroïdes (veines gonflées et enflammées autour de l'anus)
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Inflammation causée par une forte réponse immunitaire à une infection grave touchant tout le corps
- Infection fongique, telle qu'une infection à levures
- Perte des cheveux
- Sensation de fatigue
- Perte de poids
- Diminution du nombre de globules rouges
- Diminution du nombre de globules blancs
- Diminution du nombre d'un type de cellules sanguines qui aide à la coagulation du sang (les plaquettes), pouvant causer des ecchymoses et des saignements
- Constipation
- Diminution de l'appétit
- Douleur, enflure ou gêne dans la région de l'estomac (abdominale)
- Inflammation de la bouche et des lèvres
- Indigestion ou flatulences excessives
- Maladie du système digestif faisant en sorte que l'acide de l'estomac irrite la paroi de l'œsophage
- Inflammation de la paroi du gros intestin ou de l'estomac, qui peut survenir du fait d'une diminution du taux de globules blancs appelés neutrophiles
- Augmentation de la quantité de salive ou sécheresse buccale
- Éruption cutanée, démangeaisons sur tout le corps, peau sèche, changement de la couleur de la peau ou des ongles
- Petits boutons semblables à de l'acné, habituellement sur le visage, le cuir chevelu, la poitrine ou le haut du dos
- Nausées (maux de cœur)
- Troubles de la mémoire ou sensation de confusion
- Bouffées de chaleur

- Problèmes de sommeil
- Faible taux d'albumine, de potassium, de phosphate, de magnésium, de sodium ou de calcium dans le sang
- Taux élevé de sucre, de calcium, de lactate-déshydrogénase, de gamma-glutamyl-transférase ou de phosphatase alcaline (une enzyme présente dans le foie et les os) dans le sang
- Déshydratation (le fait que votre corps ne contienne pas suffisamment de liquides)
- Maux de tête
- Étourdissements ou sensation de tournoiement ou de tourbillonnement
- Tremblements
- Fourmillements, picotements ou perte de sensibilité dans les bras, les mains, les jambes ou les pieds
- Enflure ou douleur touchant les bras ou les jambes
- Douleurs, y compris douleurs dans les os, les articulations, au dos, à la bouche ou de la peau
- Spasmes musculaires
- Sécheresse des yeux, larmoiement ou vision floue
- Changement dans le goût
- Changement de la voix
- Saignements de nez
- Essoufflement, toux, mal de gorge, nez qui coule, sécheresse nasale ou éternuements
- Basse pression ou pression élevée
- Palpitations
- Segment QT prolongé à l'électrocardiogramme, pouvant être le signe d'un problème cardiaque
- Augmentation d'une enzyme appelée phosphatase alcaline, pouvant être le signe d'un problème aux os ou au foie
- Augmentation d'enzymes appelées alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase, pouvant être le signe d'un problème au foie
- Augmentation de la créatinine dans le sang ou excès de protéines dans l'urine, pouvant être le signe d'un problème aux reins

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé immédiatement		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Neutropénie : <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Frissons • Autres signes d'infection 		✓	
Diarrhée : <ul style="list-style-type: none"> • Premier épisode de diarrhée pendant le traitement • Selles noires ou présence de sang dans les selles • Symptômes de déshydratation (sensations de tête qui tourne, étourdissements ou évanouissement) 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé immédiatement		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • Incapacité à prendre des liquides par la bouche à cause des nausées ou vomissements • Incapacité à contrôler la diarrhée dans les 24 heures 			
Nausées ou vomissements non contrôlés		✓	
Hypersensibilité (réaction grave à la perfusion ou anaphylaxie) : <ul style="list-style-type: none"> • Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge • Urticaire • Éruption cutanée ou bouffées vasomotrices (rougeurs de la peau) • Difficulté à respirer ou sifflements • Étourdissements, sentiment d'évanouissement ou évanouissement • Frissons ou secousses • Fièvre 			✓
COURANT			
Pneumonie (une infection des poumons) : <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Frissons • Production accrue d'expectorations, changement de la couleur des expectorations • Toux ou difficulté à respirer 		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;
ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver les flacons au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler.
- Conserver les flacons dans leur conditionnement d'origine pour les protéger de la lumière jusqu'au moment de leur reconstitution.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Trodelvy :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.gilead.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Dernière révision : [2023 juillet 19]

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga (ON) L5N 7K2

TRODELVY^{MD} est une marque de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques de commerce mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2023, Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e245379-GS-003