



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.



MONOGRAFIA
PADCEV[®]
enfortumabe vedotina



Sumário

1. Câncer de bexiga – Situação atual no Brasil e no mundo.....	3
2. Tratamento da doença metastática	4
3. Enfortumabe vedotina – Descrição	5
4. Eventos adversos	8
5. Indicação	10
6. Contraindicações.....	10
7. Dosagem e administração	10
8. Superdosagem	12
9. Forma de apresentação	12
10. Interação medicamentosa	12
11. Avisos e precauções	12
12. Farmacologia clínica.....	14
13. Armazenamento, estabilidade	15
14. Microbiologia	15
15. Toxicologia não clínica.....	15
Conclusão e futuras perspectivas	16



MONOGRAFIA

PADCEV[®]

enfortumabe vedotina



Dr. Tiago Pádua

CRM-SP 146.589, RQE 61845 (Cancerologia/Clínica)

ESMO Research Fellow no IRCCS San Raffaele Hospital (Milão, Itália). Oncologista Clínico com título de especialista pela Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) e Associação Médica Brasileira (AMB).

1. Câncer de bexiga – Situação atual no Brasil e no mundo

O câncer de bexiga é uma doença com elevada incidência no mundo, sendo estimados mais de 500.000 novos casos e mais de 200.000 mortes associadas ao câncer de bexiga anualmente, segundo dados da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC).¹ No Brasil, ele representa a sétima neoplasia mais comum no sexo masculino; segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são esperados cerca de 7.590 casos em homens e 3.050 em mulheres para cada ano do triênio 2020-2022.² Os principais fatores de risco são sexo masculino, tabagismo, que está presente em mais de 50% dos casos, seguidos de exposição ocupacional ou irradiação prévia. A histologia mais frequente é carcinoma urotelial, mas são descritas diferentes variantes histológicas em cerca de 10% a 25% dos casos, como micropapilar, plasmocitoide, neuroendócrina, diferenciação escamosa, diferenciação glandular e sarcomatoide.³

Hematúria macroscópica é o sintoma inicial mais comum, mas sintomas urinários inespecíficos podem ocorrer. Cerca de 75% dos casos são diagnosticados no cenário não músculo-invasivo, que geralmente são manejados com ressecção transuretral seguida de tratamento adjuvante intravesical em casos considerados de alto risco para recorrência ou progressão para doença músculo-invasiva.³ A invasão da camada muscular, presente em 25% dos casos ao diagnóstico, é o principal fator prognóstico e está associada a risco de metástase para linfonodos e outros órgãos. Nesses casos, o

tratamento padrão indicado é cistectomia associada a quimioterapia (QT) neoadjuvante.⁴ Em casos selecionados, pode ser realizado protocolo de preservação vesical, com radioterapia e QT.

2. Tratamento da doença metastática

Em torno de 30% a 50% dos pacientes submetidos a tratamento curativo evoluem com recorrência de doença, e cerca 5% dos pacientes têm apresentação inicial com doença metastática, com indicação de tratamento com intuito paliativo. No cenário de doença metastática, o prognóstico é reservado e, apesar do advento de novas opções de tratamento nos últimos anos, ainda é uma área que necessita de novas terapias com maior eficácia e segurança. O tratamento padrão inicial ainda é QT paliativa baseada em platina, com altas chances de uma resposta inicial. Os esquemas de QT mais utilizados são cisplatina associada a gemcitabina ou esquema MVAC dose densa, combinação de metotrexato, vimblastina, doxorubicina e cisplatina, com suporte de fatores estimuladores de colônia. Apesar da resposta inicial, invariavelmente os pacientes evoluem com progressão de doença; historicamente, a sobrevida global (SG) mediana girava em torno de 14 a 15 meses.⁵

Recentemente, os inibidores de *checkpoint* surgiram como uma nova opção de tratamento em segunda linha após falha a platina ou tratamento em primeira linha para pacientes considerados inelegíveis para platina. Inicialmente, quatro agentes foram aprovados em segunda linha de tratamento, baseados em estudos de fase 1 ou fase 2, incluindo atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe e durvalumabe. O estudo de fase 3 KEYNOTE-045 comparou pembrolizumabe *versus* QT de escolha do investigador (vinflunina, docetaxel ou cabazitaxel), e os resultados comprovaram o benefício da imunoterapia em pacientes que progrediram para QT baseada em platina, com aumento de SG.⁶

Atezolizumabe e pembrolizumabe também estão aprovados em primeira linha de tratamento para pacientes com carcinoma urotelial avançado ou metastático, que são considerados inelegíveis para cisplatina, baseado em estudos de fase 2.^{7,8} Para essa indicação, é necessária expressão positiva de PD-L1 de acordo com o teste diagnóstico indicado. Recentemente, o estudo JAVELIN Bladder 100 avaliou o uso de imunoterapia (avelumabe) como terapia de manutenção em pacientes que não progrediram após QT de primeira linha e mostrou ganho significativo e expressivo de sobrevida nesse cenário.⁹

Apesar do importante avanço com a imunoterapia, poucos pacientes se beneficiam de tal estratégia, e o câncer de bexiga ainda está associado a elevada mortalidade.

Além disso, estudos mostram baixo uso de terapias subsequentes devido à rápida deterioração clínica. Dados de vida real americanos mostram que apenas cerca de 34% a 39% dos pacientes recebem terapia de segunda linha e, conseqüentemente, uma porcentagem menor tem acesso a terapias em terceira ou quarta linha. Novas opções de tratamento nesse cenário, com perfil de tolerância aceitável e sem grande prejuízo de qualidade de vida, são urgentemente necessárias.¹⁰

Com o melhor entendimento das vias moleculares de carcinogênese e a identificação de novos alvos terapêuticos, nos últimos anos novas drogas foram desenvolvidas e representam uma nova esperança para os pacientes. O medicamento erdafitinibe é um potente inibidor de tirosina quinase do FGFR1-4. Um estudo de fase 2 (BCL2001), com 99 pacientes com câncer de bexiga avançado e metastático com alterações específicas do FGFR, evidenciou resultados promissores, com taxa de resposta de 40%, sobrevida livre de progressão (SLP) de 5,5 meses e SG de 13,8 meses, com perfil de tolerância aceitável. Tal estudo levou à aprovação da droga para pacientes com progressão para QT baseada em platina, mas menos de 20% dos pacientes são candidatos ao uso da droga, e o estudo confirmatório de fase 3 é aguardado.¹¹

Outra estratégia promissora é o uso de conjugados anticorpo droga (ADCs), ou seja, a combinação de um anticorpo monoclonal com um alvo específico associado a um agente citotóxico, conectados por um ligante. Essa modalidade de tratamento vem sendo estudada por décadas na oncologia e vem ganhando cada vez mais espaço pela promessa de aumentar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais. Um dos exemplos de sucesso é o medicamento trastuzumabe entansina (TDM1), usado no tratamento do câncer de mama HER2 positivo. Os ADCs representam uma estratégia atrativa, com possível redução de eventos adversos devido a sua ação seletiva.

3. Enfortumabe vedotina – Descrição

O medicamento enfortumabe vedotina é um ADC, sendo um agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE) conjugado ao anticorpo monoclonal que tem como alvo terapêutico a nectina-4, uma proteína transmembrana pertencente à família das moléculas de adesão, com expressão elevada em diversos tipos de câncer, incluindo o carcinoma urotelial.¹² A droga foi aprovada pela agência americana FDA (*Food and Drug Administration*) em 2019¹³ e, posteriormente, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com base nos benefícios evidenciados nos estudos pivotais para pacientes com carcinoma urotelial avançado ou metastático, após falha de quimioterapia baseada em platina e imunoterapia com inibidores de *checkpoint*¹⁴ ou após falha de

imunoterapia com inibidores de checkpoint em pacientes inelegíveis à quimioterapia com platina.¹⁵

Estudos clínicos

O estudo de fase 1 EV-101 avaliou o uso de enfortumabe vedotina (EV) em 155 pacientes com carcinoma urotelial metastático previamente tratados com pelo menos uma linha de QT e imunoterapia. Os objetivos primários eram segurança, tolerabilidade e farmacocinética; a eficácia foi avaliada com um objetivo secundário. A dose identificada e recomendada foi de 1,25 mg/kg e, considerando os 112 pacientes que receberam essa dose, a taxa de resposta foi de 43%, com duração mediana de resposta de 7,4 meses. A SLP estimada foi de 5,4 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%: 5,1-6,3 meses) e a SG mediana foi de 12,3 meses (IC de 95%: 9,3-15,3 meses).¹⁴

Posteriormente, o estudo pivotal de fase 2 (EV-201) incluiu 125 pacientes portadores de carcinoma urotelial metastático previamente tratados com QT baseada em platina e imunoterapia na coorte 1, que foram tratados com a dose identificada no estudo de fase 1 (1,25 mg/kg). A taxa de resposta objetiva foi de 44%, incluindo 12% de taxa de resposta completa e com duração mediana de resposta de 7,6 meses.¹⁵ Na coorte 2 do estudo, 89 pacientes inelegíveis para a quimioterapia baseada em platina foram tratados por uma mediana de 6 meses. A taxa de resposta objetiva foi de 52%, com 20% de taxa de resposta completa e duração mediana de resposta de 10,9 meses. As medianas da sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram de 5,8 meses e 14,7 meses, respectivamente.^{16,17}

Esses resultados foram confirmados pelo estudo randomizado de fase 3, EV-301, que randomizou 608 pacientes, após falha a QT baseada em platina e imunoterapia, para receberem enfortumabe vedotina (n=301) ou QT convencional (n=307) a critério do investigador (docetaxel, paclitaxel ou vinflunina). As características basais dos dois grupos eram balanceadas, com predominância do sexo masculino (77,3%) e idade mediana de 68 anos (30 a 88 anos). Na análise inicial, com *follow-up* mediano de 11,1 meses, já foi evidenciado um aumento significativo de SG (12,88 *versus* 8,97 meses, *hazard ratio* [HR]: 0,70 [IC de 95%: 0,56-0,89]; $p=0,0014$), com redução do risco de morte em 30%. Houve também aumento significativo de SLP (5,55 *versus* 3,71 meses, HR: 0,62 [IC de 95%: 0,51-0,75]; $p<0,00001$), e a análise de subgrupo evidenciou benefício consistente em praticamente todos os subgrupos, incluindo pacientes com metástases hepáticas. Além disso, foi observado aumento da taxa de resposta (40,6% *versus* 17,9%), incluindo taxa de resposta completa com enfortumabe vedotina de 4,9% e duração mediana de resposta de 7,39 meses.¹⁸ Os resultados impressionantes dos estudos de fases 2 e 3 levaram à aprovação do enfortumabe vedotina pelas agências regulatórias e à inclusão nos principais *guidelines* nacionais e internacionais.⁴

Sequenciamento atual – Qual o papel do enfortumabe vedotina?

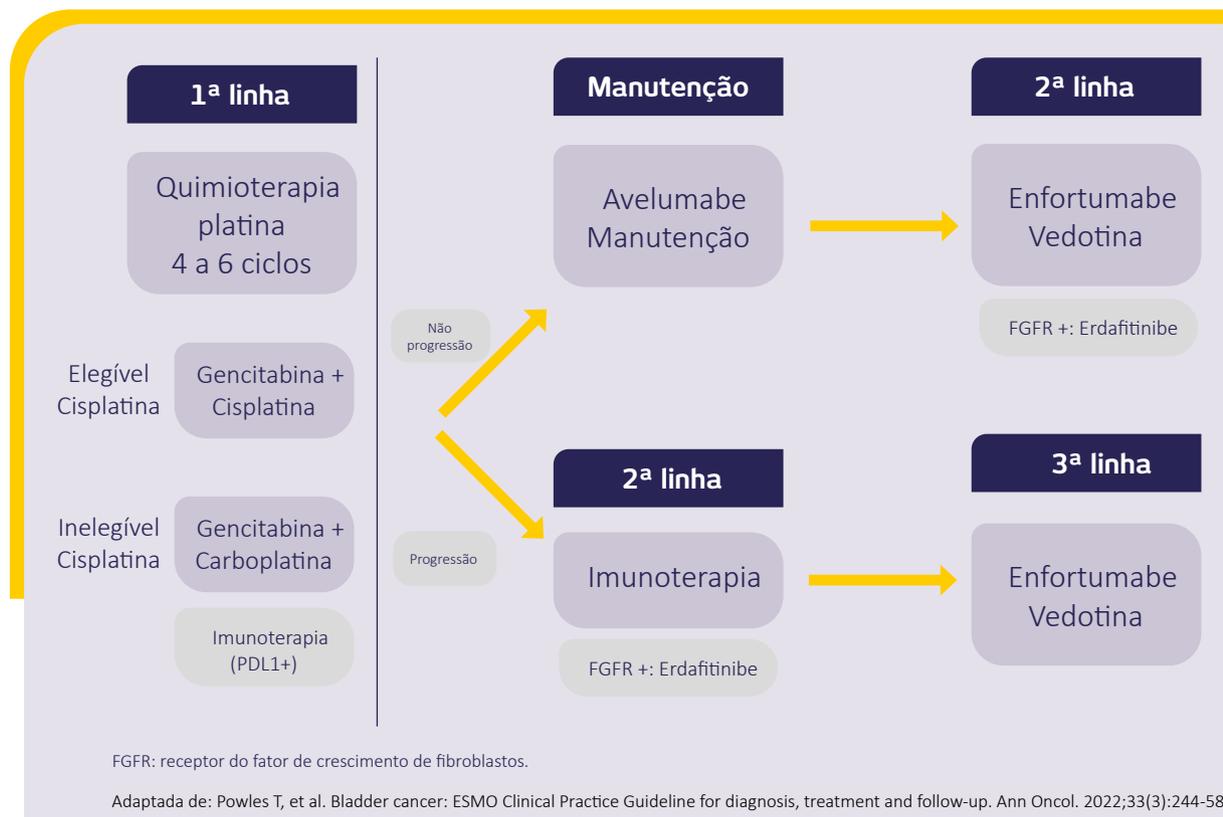
Os esquemas de QT baseada em platina ainda são o padrão de tratamento em primeira linha, com excelentes taxas de resposta. Para pacientes que não progrediram, está indicada imunoterapia com estratégia de manutenção com avelumabe, com base no estudo JAVELIN Bladder 100, que mostrou aumento de SG nessa população.

Em pacientes que progridem em vigência de QT baseada em platina, dados de fase 3 mostram aumento de SG com imunoterapia em segunda linha (pembrolizumabe).⁶

Para pacientes que apresentam progressão de doença após tratamento com QT baseada em platina e imunoterapia, seja em terapia de manutenção ou segunda linha, enfortumabe vedotina é a droga de escolha e o novo padrão de tratamento. **(Figura 1)** Tal indicação é baseada no estudo de fase 3 EV-301, que evidenciou aumento significativo de SG, SLP e taxa de resposta, quando comparado à QT, com perfil de tolerância aceitável e sem comprometimento da qualidade de vida.¹⁸

O erdafitinibe representa uma opção para pacientes com alteração do FGFR e após progressão para QT baseada em platina, mas estudos de fase 3 ainda estão em andamento.

Figura 1. Sequenciamento atual no tratamento do carcinoma urotelial metastático



4. Eventos adversos

Dados dos estudos pivotais com enfortumabe vedotina, EV-201 e EV-301, demonstraram um perfil de tolerância aceitável, com a maioria dos eventos adversos de leve a moderada intensidade.

Na coorte 1 do estudo de fase 2 EV-201, 125 pacientes com carcinoma urotelial metastático previamente tratados com QT baseada em platina e imunoterapia foram tratados com enfortumabe vedotina. Entre os pacientes, 94% apresentaram algum evento adverso relacionado ao tratamento, sendo grau 3 ou mais em 54% dos casos. Os eventos mais comuns foram fadiga, alopecia, diminuição do apetite, neuropatia periférica sensorial e disgeusia. Houve necessidade de redução de dose devido a eventos adversos em 32% dos casos, e a droga foi descontinuada em 12% dos pacientes. Nenhuma morte relacionada a evento adverso ocorreu.¹⁵

Na coorte 2 do estudo EV-201, 89 pacientes considerados inelegíveis para tratamento com QT baseada em cisplatina e previamente tratados com inibidor de *checkpoint* (anti-PD-1 ou anti-PD-L1) foram tratados com enfortumabe vedotina. Nessa coorte, 97% dos pacientes apresentaram algum evento adverso relacionado ao tratamento, com 55% dos casos de grau 3 ou maior. Alopecia, neuropatia sensorial periférica, fadiga, diminuição do apetite e prurido foram os eventos adversos mais comuns. Os eventos de grau 3 ou maior mais comuns foram *rash* maculopapular, fadiga, neutropenia, anemia, diarreia e hiperglicemia.¹⁹

No estudo de fase 3 EV-301, a incidência de eventos adversos foi comparável com o braço de QT, ocorrendo cerca de 94% de eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo 51% de grau 3 ou maior. Os eventos mais comuns foram alopecia, neuropatia periférica sensorial, prurido, fadiga e diminuição do apetite. Os eventos de especial interesse são reações cutâneas, neuropatia, hiperglicemia e pneumonite (verificar a seção de Avisos e Precauções). A **tabela 1**, extraída da bula, descreve a incidência dos eventos adversos mais frequentes no estudo randomizado EV-301.¹⁸

Qualidade de vida mantida

Apesar da elevada incidência de eventos adversos nos estudos, publicação recente avaliou os desfechos reportados pelos pacientes (PRO) como uma análise exploratória utilizando os questionários de qualidade de vida da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) – QLQ-C30 e EQ-5D-3L. A taxa de *compliance* foi elevada, maior que 86% ao longo do estudo, e, em geral, os parâmetros se mantiveram estáveis ao longo do tratamento, incluindo os escores de sintomas e estado global de saúde.²⁰

Tabela 1. Eventos adversos relacionados ao tratamento

Evento adverso	Enfortumabe vedotina (n=296)		Quimioterapia (n=291)	
	Qualquer grau	Grau ≥3	Qualquer grau	Grau ≥3
Qualquer evento adverso	278 (93,9)	152 (51,4)	267 (91,8)	145 (49,8)
Neuropatia periférica sensorial	100 (33,8)	9 (3,0)	62 (21,3)	6 (2,1)
Fadiga	92 (31,1)	19 (6,4)	66 (22,7)	13 (4,5)
Diarreia	72 (24,3)	10 (3,4)	48 (16,5)	5 (1,7)
Náusea	67 (22,6)	3 (1,0)	63 (21,6)	4 (1,4)
Anemia	34 (11,5)	8 (2,7)	59 (20,3)	22 (7,6)
Neutropenia	20 (6,8)	14 (4,7)	24 (8,2)	18 (6,2)
Neutropenia febril	2 (0,7)	2 (0,7)	16 (5,5)	16 (5,5)
Alopecia	134 (45,3)	0	106 (36,4)	0
Prurido	95 (32,1)	4 (1,4)	13 (4,5)	0
Perda do apetite	91 (30,7)	9 (3,0)	68 (23,4)	5 (1,7)
Disgeusia	72 (24,3)	0	21 (7,2)	0
<i>Rash</i> maculopapular	48 (16,2)	22 (7,4)	5 (1,7)	0

 Adaptada de: Powles T, et al. N Engl J Med. 2021;384(12):1125-35.¹⁸

Os *endpoints* pré-especificados de qualidade de vida do estudo EV-301 também foram apresentados no congresso da ASCO 2021. O formulário EORTC QLQ-C30 também foi utilizado, e os pacientes randomizados para o braço do enfortumabe vedotina tiveram menor redução em qualidade de vida ao longo das primeiras 12 semanas e apresentaram redução dos escores de dor.²¹

Esses dados reforçam os resultados de eficácia do enfortumabe vedotina, com importante benefício para pacientes com carcinoma urotelial metastático em uma população historicamente com prognóstico reservado e com situação clínica geralmente comprometida.

5. Indicação

Enfortumabe vedotina é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (mUC) que:

- tenham recebido previamente um inibidor do receptor 1 de morte programada (PD-1) ou ligante 1 de morte programada (PD-L1) e quimioterapia contendo platina, ou
- são inelegíveis para quimioterapia contendo cisplatina e tenham recebido previamente uma ou mais linhas de tratamento prévias.
- População pediátrica: enfortumabe vedotina não foi estudado em pacientes menores de 18 anos de idade; sem indicação.
- População geriátrica: pacientes idosos foram incluídos nos estudos e são candidatos a tratamento com Enfortumabe vedotina.

6. Contraindicações

O uso da droga é contraindicado em caso de hipersensibilidade prévia conhecida ao composto ou a qualquer ingrediente presente na formulação.

7. Dosagem e administração

A dose recomendada é de 1,25 mg/kg nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. A dose máxima recomendada é de 125 mg.

Administração: Infusão endovenosa em 30 minutos, sem necessidade de pré-medicação. Não aplicar em *push* ou *bolus* e não administrar misturado com outras drogas. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade limitante.

Disfunção renal: Não existe recomendação de ajuste de dose em caso de disfunção renal.

Disfunção hepática: Como não existem estudos avaliando o uso de enfortumabe vedotina em pacientes com disfunção hepática moderada ou severa (níveis de bilirrubinas >1,5 vez o valor da normalidade), o uso de enfortumabe vedotina deve ser evitado nesses casos.

Ajuste de dose por toxicidade: Em caso de eventos adversos sintomáticos, pode ser necessária a suspensão temporária da droga, a redução de dose ou a descontinuação definitiva da droga, como descrito na **tabela 2**.

Tabela 2. Esquema de redução de dose

Dose inicial	1,25 mg/kg
Primeira redução de dose	1 mg/kg
Segunda redução de dose	0,75 mg/kg
Terceira redução de dose	0,5 mg/kg

Nos estudos pivotais, era permitida a interrupção da droga por, no máximo, oito semanas (dois ciclos).

Ajuste de dose por toxicidade hematológica:

- **Grau 1:** manter a dose.
- **Grau 2:** manter a dose. Em caso de trombocitopenia grau 2, suspender a dose até a melhora da toxicidade em nível grau ≤ 1 ou retornar ao *baseline*. Reiniciar o tratamento na mesma dose.
- **Grau 3:** suspender a dose até a melhora da toxicidade em nível grau ≤ 1 ou retornar ao *baseline*. Reiniciar o tratamento com a mesma dose ou considerar redução da dose em um nível. Transfusão de hemocomponentes ou fatores estimuladores de colônia pode ser usada de acordo com os *guidelines*.
- **Grau 4:** suspender a dose até a melhora da toxicidade a grau ≤ 1 ou retornar ao *baseline*. Reiniciar o tratamento com redução da dose em um nível. Descontinuação do tratamento deve ser considerada, especialmente no caso de anemia.

Ajuste de dose por toxicidade não hematológica:

- **Grau 1:** manter a dose e observar.
- **Grau 2:** manter a dose. Em caso de neuropatia ou alterações oculares (córnea) de grau 2, suspender a dose até a melhora da toxicidade em nível grau ≤ 1 ou retornar ao *baseline*. Reiniciar o tratamento na mesma dose e reduzir a dose em um nível no caso de segunda ocorrência de neuropatia ou evento adverso relacionado à córnea de grau 2.
- **Grau 3:** Suspender a dose até a melhora da toxicidade a grau ≤ 1 ou retornar ao *baseline*. Reiniciar tratamento na mesma dose ou considerar redução da dose em um nível. No caso de neuropatia ou de grau 3, interromper definitivamente o

tratamento. No caso de hiperglicemia, suspender até que a glicemia elevada tenha melhorado para ≤ 250 mg/dL e então reiniciar o tratamento na mesma dose.

- **Grau 4:** descontinuar o tratamento permanentemente. No caso de vômitos ou diarreia de grau 4, com resolução a grau ≤ 2 em menos de 72 horas com terapia de suporte e manejo de dose, não é necessária a descontinuação.

Em pacientes com necessidade de redução de dose, novo aumento para um nível superior pode ser considerado, caso a toxicidade não requeira descontinuação da droga e retornado a grau 1. Se a toxicidade recorrer, aumento da dose não é permitido. Em caso de toxicidade de córnea maior ou igual a grau 2, aumento da dose não é recomendado.

8. Superdosagem

Não existe antídoto conhecido em caso de superdosagem de enfortumabe vedotina. Em caso de superdosagem, o paciente deve ser observado cuidadosamente.

9. Forma de apresentação

Ampolas de 20 mg e 30 mg na forma de pó liofilizado para reconstituição com água estéril. Após a reconstituição, cada mL contém 10 mg de enfortumabe vedotina. Após a preparação, as bolsas de infusão devem ser aplicadas em até oito horas. Armazenar em temperatura de 2 °C a 8 °C. Não congelar.

10. Interação medicamentosa

Até o momento, não foram realizados estudos clínicos avaliando o potencial de interação medicamentosa do enfortumabe vedotina, mas o uso concomitante de inibidores potentes de gp-P e CYP3A4 pode aumentar a exposição do componente MMAE e, conseqüentemente, a incidência de eventos adversos. São recomendadas cautela e observação próxima em caso de uso combinado.

11. Avisos e precauções

Reações cutâneas: Entre os 680 pacientes tratados com enfortumabe vedotina nos estudos clínicos, 55% apresentaram algum tipo de reação cutânea. *Rash* maculopapular

e prurido são os mais comuns. Reações grau 3 ou 4 foram apresentadas por 13% dos pacientes. Nos estudos, a mediana do tempo para aparecimento das reações cutâneas foi de 0,6 mês. A droga foi descontinuada devido a reações cutâneas em 2,6% dos pacientes.

Reações cutâneas graves: Enfortumabe vedotina pode causar reações cutâneas graves e fatais, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidermal necrotizante (SJS/NET). Monitorizar o paciente e suspender o medicamento imediatamente em caso de suspeita de SJS ou NET. Encaminhar o paciente para um **médico especializado**. **Suspender definitivamente** enfortumabe vedotina no caso de SJS ou NET confirmado ou de grau 3 recorrente.

Neuropatia periférica: Neuropatia periférica ocorreu em 52% dos 680 pacientes tratados com enfortumabe vedotina nos estudos clínicos, sendo mais comum neuropatia sensorial, fraqueza muscular ou neuropatia motora. Neuropatia grau 3 ou 4 ocorreu em 4% dos pacientes, e a droga foi descontinuada por neuropatia em 5% dos casos. Monitorizar o paciente e considerar redução ou interrupção de dose no caso de sintomas. Enfortumabe vedotina deve ser descontinuado permanentemente no caso de neuropatia de grau 3 ou maior.

Hiperglicemia: Hiperglicemia, incluindo episódios de cetoacidose diabética, ocorreu em pacientes tratados com enfortumabe vedotina. Entre os pacientes incluídos nos estudos clínicos, 14% desenvolveram hiperglicemia, sendo 7% de grau 3 ou 4 e mais comum em pacientes com índice de massa corporal (IMC) elevado ou hemoglobina glicada elevada. Foi necessário descontinuar a droga devido à hiperglicemia em 0,6% paciente. Neste caso, deve-se suspender o uso de Enfortumabe vedotina até que a glicemia elevada tenha melhorado para ≤ 250 mg/dL e, então, reiniciar o tratamento na mesma dose.

Pneumonite: Entre os 680 pacientes tratados nos estudos clínicos, 3,1% apresentaram pneumonite de qualquer grau; 0,7% apresentou pneumonite de grau 3 ou 4. Os pacientes devem ser monitorizados e, na presença de qualquer sintoma respiratório, deve ser realizada investigação. Suspender enfortumabe vedotina em pacientes com pneumonite de grau 2 persistente ou recorrente. Descontinuar definitivamente enfortumabe vedotina no caso de pneumonite de grau 3 ou 4.

Alterações oculares: Nos estudos clínicos, 384 dos 680 pacientes tratados com enfortumabe vedotina tiveram avaliação oftalmológica regular. Entre esses pacientes, 40% apresentaram distúrbios oculares, sendo a maior parte relacionada a córnea ou olho seco, como queratite, visão borrada, conjuntivite, entre outras. Considerar o uso de lágrima artificial no caso de sintomas e avaliação oftalmológica.

Populações especiais

- **Mulheres grávidas e fertilidade:** É recomendada a realização de teste de gravidez antes do início do uso da droga em mulheres em idade fértil.
- **Contracepção:** É recomendado o uso de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por até dois meses após o término dele, em mulheres em idade fértil. No caso de pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial reprodutivo, é recomendado o uso de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com enfortumabe vedotina e por até quatro meses após.
- **Infertilidade:** Dados de estudos realizados em animais sugerem uma possível redução da fertilidade masculina.
- **Amamentação:** Até o momento, não existe evidência da presença de enfortumabe vedotina no leite humano ou de efeitos do uso desse medicamento na amamentação ou na produção do leite materno. Devido ao potencial risco de eventos adversos sérios, recomenda-se que mulheres lactantes não amamentem durante o tratamento com Enfortumabe vedotina e por até três semanas após a última dose.
- **População pediátrica:** A segurança não foi estabelecida.
- **Idosos:** Entre os pacientes incluídos nos estudos clínicos e tratados com enfortumabe vedotina, 65% eram idosos, acima de 65 anos de idade, e 25% deles tinham acima de 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças em termos de segurança e eficácia, em comparação com pacientes mais jovens.

12. Farmacologia clínica

- **Mecanismo de ação:** O medicamento enfortumabe vedotina é um ADC, sendo um agente antimicrotúbulo (MMAE) conjugado ao anticorpo monoclonal que tem como alvo terapêutico a nectina-4, uma proteína transmembrana pertencente à família das moléculas de adesão. Estudos demonstram que as células do carcinoma urotelial apresentam elevada expressão de nectina-4. Após a ligação do anticorpo monoclonal ao alvo terapêutico (nectina-4), ocorre a internalização do complexo e o MMAE será liberado no meio intracelular por meio de clivagem proteolítica.
- **Farmacodinâmica:** A relação de exposição-resposta para a eficácia não foi totalmente caracterizada até o momento.

- **Farmacocinética:** Análise de farmacocinética realizada com base em 748 pacientes incluídos em cinco estudos clínicos demonstra que as concentrações máximas do ADC foram observadas próximo do final da infusão, e as concentrações máximas de MMAE foram observadas aproximadamente dois dias após a administração de enfortumabe vedotina. As concentrações em estado estacionário (*steady-state*) do conjugado e do componente MMAE foram alcançadas após um ciclo de tratamento.
- **Distribuição:** O volume de distribuição estimado em estado estacionário de ADC foi de 12,8 litros após a administração de enfortumabe vedotina. A ligação de MMAE à proteína plasmática variou entre 68% e 82%, *in vitro*.
- **Eliminação:** ADC e MMAE exibiram declínios multiexponenciais com meia-vida de eliminação de 3,6 dias e 2,6 dias, respectivamente. A depuração (CL = *clearance*) média de enfortumabe vedotina e MMAE não conjugado em pacientes foi de 0,11 L/h e 2,11 L/h, respectivamente. A eliminação de MMAE pareceu ser limitada por sua taxa de liberação a partir de enfortumabe vedotina.
- **Metabolismo:** O metabolismo de enfortumabe vedotina não é conhecido, mas acredita-se que sofra catabolismo para pequenos peptídeos, aminoácidos, MMAE não conjugado e catabólitos relacionados ao MMAE não conjugado. O enfortumabe vedotina libera MMAE via clivagem proteolítica, e o MMAE é metabolizado principalmente pela CYP3A4 *in vitro*.
- **Excreção:** A excreção de enfortumabe vedotina não está totalmente caracterizada.

13. Armazenamento, estabilidade

Enfortumabe está disponível na forma de ampolas de 20 mg e 30 mg, armazenado em forma de pó liofilizado, estéril, sem conservantes. Deve ser conservado em temperatura de 2 °C a 8 °C no frasco original. Não congelar.

14. Microbiologia

Não aplicável.

15. Toxicologia não clínica

Carcinogênese: estudos não realizados.

Fertilidade: estudos não realizados.



Conclusão e futuras perspectivas

Enfortumabe vedotina representa uma excelente nova opção de tratamento do carcinoma urotelial metastático e é o novo padrão de tratamento para pacientes que progrediram a QT baseada em platina e inibidores de *checkpoint*, com aumento significativo de SG, SLP e taxa de resposta quando comparado à QT padrão.¹⁸ Além disso, está associado a um perfil de eventos adversos manejável e sem impacto na qualidade de vida.²¹

Atualmente, há estudos em andamento avaliam o enfortumabe vedotina em linhas mais precoces do carcinoma urotelial, assim como em outros tumores sólidos, inclusive em combinação com inibidores de *checkpoint*.²²⁻²⁴

Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 29 mar. 2022.
3. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17022.
4. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(3):244-58.
5. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3068-77.
6. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(6):970-6.
7. Vuky J, Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Bellmunt J, et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2658-66.
8. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67-76.
9. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-30.
10. Flannery K, Boyd M, Black-Shinn J, Robert N, Kamat AM. Outcomes in patients with metastatic bladder cancer in the USA: a retrospective electronic medical record study. *Future Oncol.* 2019;15(12):1323-34.
11. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart RA, Burgess EF, et al. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(2):248-58.
12. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res.* 2016;76(10):3003-13.
13. Astellas. PADCEV (enfortumab vedotin-ejfv) prescribing information. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761137s006s008lbl.pdf. Acesso em: 15 mar. 2022.

14. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, Smith D, Ruether D, Flaig TW, et al. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1041-9.
15. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, McGregor BA, Heath EI, Yu EY, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37(29):2592-600.
16. Balar AV; McGregor BA; Rosenberg JE; Van Der Heijden MS; Park SH; Lee JL; et al. EV-201 Cohort 2: Enfortumab vedotin in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior PD-1/PD-L1 inhibitors. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:6_suppl, 394-394.
17. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):872-882.
18. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-35.
19. Balar AB, McGregor BA, Rosenberg JE, Van Der Heijden MS, Park SH, Lee JL, et al. EV-201 Cohort 2: Enfortumab vedotin in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior PD-1/PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol*. 2021;39(6 Suppl):abstract 394.
20. McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, Petrylak D, Rosenberg J, Yu EY, et al. Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. *Eur Urol*. 2022:S0302-2838(22)00072-0.
21. Mamtani R, Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran Y, et al. Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl):abstract 4539.
22. Astellas Pharma Global Development, Inc. A Study of Intravesical Enfortumab Vedotin For Treatment of Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05014139>. Atualizado pela última vez em: 08 abr. 2022. Acesso em: 05 mai. 2022.
23. Astellas Pharma Global Development, Inc. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-302). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04223856>. Atualizado pela última vez em: 11 abr. 2022. Acesso em: 05 mai. 2022.
24. Astellas Pharma Global Development, Inc. A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer (EV-103). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288545>. Atualizado pela última vez em: 08 abr. 2022. Acesso em: 05 mai. 2022.

Mini-bula PADCEV®

PADCEV® (enfortumabe vedotina). Pó liofilizado para solução injetável. Embalagem com um frasco-ampola de dose única que contém 20 mg ou 30 mg de enfortumabe vedotina. **USO ADULTO. USO INTRAVENOSO.** Indicações: Tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (mUC) que tenham recebido previamente um inibidor do receptor 1 de morte programada (PD-1) ou ligante 1 de morte programada (PD-L1) e quimioterapia contendo platina ou são inelegíveis para quimioterapia contendo cisplatina e tenham recebido previamente uma ou mais linhas de tratamento prévias. **Posologia:** A dose recomendada é de 1,25 mg/kg (até um máximo de 125 mg para pacientes ≥ 100 kg) administrada por infusão intravenosa por 30 minutos nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. **Contraindicações:** pacientes com hipersensibilidade a enfortumabe vedotina ou a quaisquer dos excipientes presentes na sua formulação. **Advertências e Precauções:** Em pacientes tratados com PADCEV® ocorreram reações adversas cutânea, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica que ocorreram predominantemente durante o primeiro ciclo de tratamento, mas podem ocorrer posteriormente. **Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.** **Interações:** O uso concomitante de inibidores potentes combinados de gp-P e CYP3A4 com PADCEV® pode aumentar a exposição ao agente de ruptura de microtúbulos (MMAE), o que pode aumentar a incidência ou gravidade de toxicidades. **Reações Adversas:** As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) com PADCEV® foram infecção do trato urinário, lesão renal aguda (7% cada) e pneumonia (5%). Reações adversas fatais ocorreram em 3% dos pacientes, incluindo disfunção de múltiplos órgãos (1,0%), disfunção hepática, choque séptico, hiperglicemia, pneumonite e abscesso pélvico (0,3% cada). As reações adversas mais frequentes ($\geq 2\%$) que levaram à descontinuação foram neuropatia periférica (5%) e erupção cutânea (4%). As reações adversas mais frequentes ($\geq 4\%$) que levaram à interrupção da dose foram neuropatia periférica (23%), erupção cutânea (11%) e fadiga (9%). As reações adversas mais frequentes ($\geq 2\%$) que levaram à redução da dose foram neuropatia periférica (10%), erupção cutânea (8%), apetite reduzido (3%) e fadiga (3%).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS. MS nº 1.2214.0119. SAC: 08000-016-6575. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação a Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A – www.zodiac.com.br - Para informações completas, consultar a bula do produto.

Cód. VPS 0025/02

Contraindicação: hipersensibilidade a enfortumabe vedotina ou a quaisquer dos excipientes presentes na sua formulação.

Interação: O uso concomitante de inibidores potentes combinados de gp-P e CYP3A4 com PADCEV® pode aumentar a exposição ao agente de ruptura de microtúbulos (MMAE), o que pode aumentar a incidência ou gravidade de toxicidades.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

