Padcev®

Pfizer Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

20 mg ou 30 mg

PADCEV®
enfortumabe vedotina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Padcev®
Nome genérico: enfortumabe vedotina

APRESENTAÇÕES

Padcev® pó liofilizado para solução injetável contendo 20 mg ou 30 mg de enfortumabe vedotina em embalagens com 1 frasco-ampola de dose única.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de dose única de Padcev® contém 20 mg ou 30 mg de enfortumabe vedotina. Após reconstituição, cada mL contém 10 mg de enfortumabe vedotina.
Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Padcev®, em combinação com pembrolizumabe, como tratamento neoadjuvante e, em seguida, continuado após cistectomia radical como tratamento adjuvante, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de bexiga músculo-invasivo (CBMI).

Padcev®, em associação com pembrolizumabe, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (mUC).

Padcev®, como agente único, 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático previamente tratado

Estudo clínico EV-301[1]

A eficácia de Padcev® como agente único foi avaliada no estudo EV-301, um estudo aberto, randomizado e multicêntrico que incluiu 608 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que receberam tratamento prévio com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e uma quimioterapia baseada em platina. Os pacientes foram randomizados em 1:1 para receber Padcev® na dose de 1,25 mg/kg nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias ou a quimioterapia de escolha do investigador. A randomização foi estratificada por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) (0 vs 1), região do mundo (Europa Ocidental vs EUA vs demais países) e presença de metástase hepática.

Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem metástases ativas ao sistema nervoso central (SNC), neuropatia sensorial ou motora em andamento Grau ≥2 ou diabetes não controlado definido como hemoglobina A1C (HbA1c) ≥8% ou HbA1c ≥7% com sintomas de diabetes associados.

A idade mediana foi de 68 anos (variação: 30 a 88 anos) e 77% eram do sexo masculino. Os dados demográficos raciais foram relatados como caucasianos (52%), asiáticos (33%), negros (0,7%), nativos do Havaí ou de outra ilha do Pacífico (0,2%) ou raça não relatada (15%). Nove por cento dos pacientes eram hispânicos ou latinos. Todos os pacientes apresentaram um estado de desempenho ECOG de 0 (40%) ou 1 (60%). Trinta e quatro por cento dos pacientes tinham tumores localizados no trato superior, que incluíam a pelve renal e ureter. Oitenta por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais incluindo 31% com metástases hepáticas. Setenta e seis por cento dos pacientes apresentava histologia de carcinoma de células transicionais (TCC) puro; 14% apresentavam TCC com outras variantes histológicas; e 10% apresentavam outras histologias tumorais, incluindo adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. O número mediano de terapias prévias foi 2 (intervalo 1 a ≥3). Sessenta e três por cento dos pacientes receberam esquemas anteriores à base de cisplatina, 26% receberam esquemas anteriores à base de carboplatina, e outros 11% receberam esquemas à base de cisplatina e carboplatina. Os pacientes no braço de controle receberam docetaxel (38%), paclitaxel (36%) ou vinflunina (25%).

As principais medidas de resultados de eficácia foram a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de progressão (SLP) e a taxa de resposta global (ORR) avaliadas pelo investigador usando RECIST v1.1. Os resultados de eficácia foram consistentes em todos os subgrupos estratificados de pacientes.

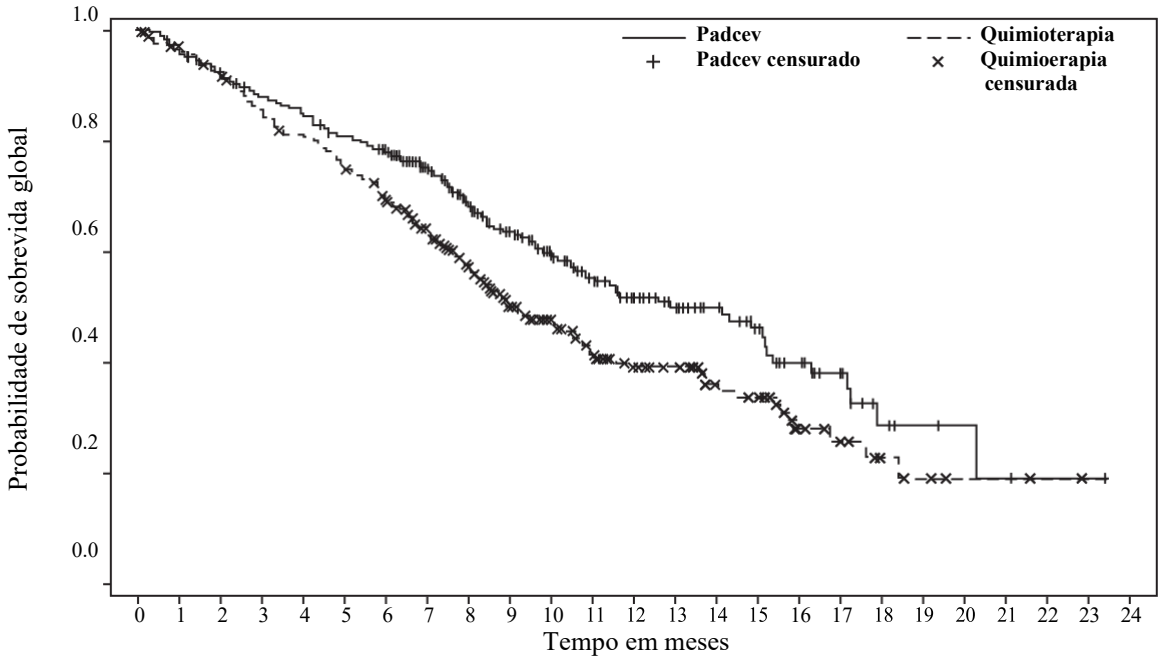
A tabela 1 e as figuras 1 e 2 resumem os resultados de eficácia para EV-301.

Tabela 1. Resultados de eficácia no estudo EV-301

Desfecho	Padcev® n = 301	Quimioterapia n = 307
Sobrevida Global[1]		
Número (%) de pacientes que apresentam evento	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediana em meses (IC 95%)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Razão de risco (IC 95%)	0,70 (0,56; 0,89)	
Valor de p	0,0014	
Sobrevida Livre Progressão[1]		
Número (%) de pacientes que apresentam evento	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediana em meses (IC 95%)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Razão de risco (IC 95%)	0,62 (0,51; 0,75)	
Valor de p	<0,0001	
Taxa de Resposta Global (CR + PR)[2]		
ORR (%) (IC 95%)	40,6 (34,9; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Valor de p	<0,0001	
Taxa de resposta completa (%)	4,9	2,7
Taxa de resposta parcial (%)	35,8	15,2

[1]Com base no teste de log-rank. Os fatores de estratificação foram ECOG PS, região e metástase hepática
[2]Com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel. Os fatores de estratificação foram ECOG PS, região e metástase hepática.

Figura 1. Representação gráfica de Kaplan Meier de sobrevida global



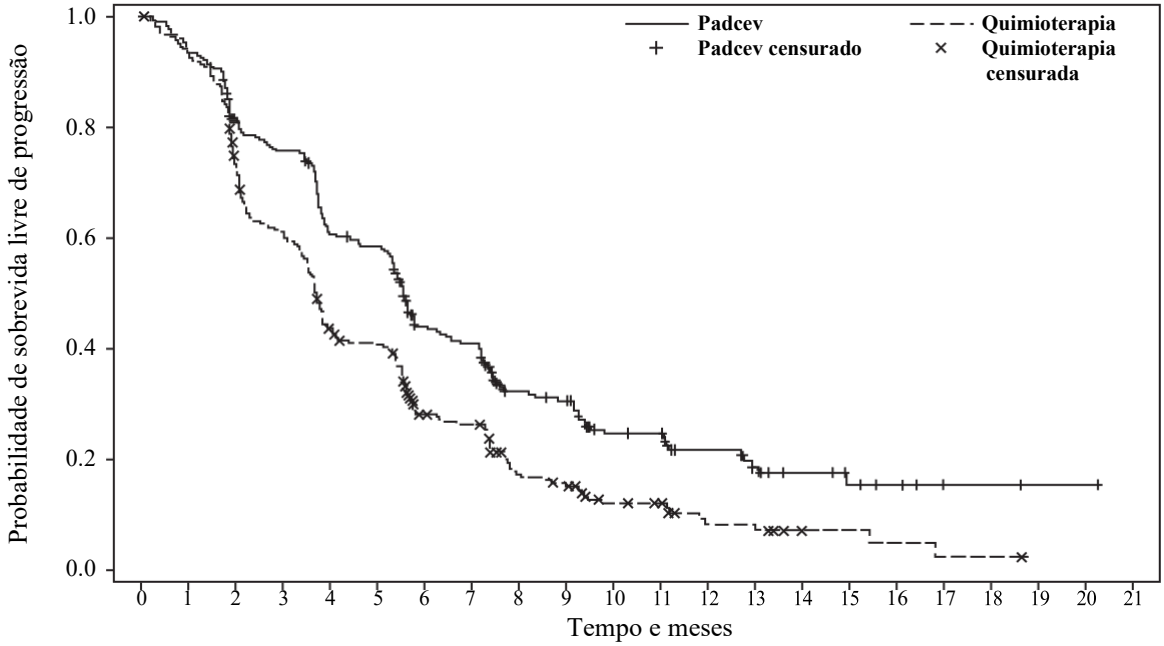
Número em risco																								
Padcev	301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
Quimioterapia	307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

Notas:

- Os símbolos “+” e “×” indicam observações censuradas nos respectivos grupos de tratamento.

- Devido a limitações de diagramação, os números de pacientes em risco podem não estar perfeitamente alinhados aos respectivos intervalos de tempo. Recomenda-se a atenção na leitura desta seção para a correta interpretação das informações apresentadas.

Figura 2. Representação gráfica de Kaplan Meier de sobrevida livre progressão



Número em risco																					
Padcev	301	269	224	208	165	158	102	95	60	56	38	36	23	17	11	7	5	2	2	1	1	0
Quimiotarapia	307	259	200	166	116	107	62	57	33	29	18	16	8	8	4	3	2	1	1	0	0	0

Notas:

- Os símbolos "+" e "×" indicam observações censuradas nos respectivos grupos de tratamento.
- Devido a limitações de diagramação, os números de pacientes em risco podem não estar perfeitamente alinhados aos respectivos intervalos de tempo. Recomenda-se a atenção na leitura desta seção para a correta interpretação das informações apresentadas.

Estudo clínico EV-201, Coorte 1[2]

A eficácia de Padcev® como agente único também foi investigada na Coorte 1 do estudo EV-201, um estudo de braço único, de coortes múltiplas e multicêntrico que incluiu 125 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que receberam tratamento prévio com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e uma quimioterapia baseada em platina. Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem metástases ativas ao sistema nervoso central (SNC), neuropatia sensorial ou motora em andamento Grau ≥2, insuficiência cardíaca ou diabetes não controlado definido como hemoglobina A1C (HbA1c) ≥8% ou HbA1c ≥7% com sintomas de diabetes associados.

Padcev® foi administrado na dose de 1,25 mg/kg, como uma infusão via intravenosa (IV) nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias.

A idade mediana foi de 69 anos (variação: 40 a 84 anos) e 70% eram do sexo masculino. Os dados demográficos raciais foram relatados como caucasianos (85%), asiáticos (9%), negros (2%), outro (0,8%) ou raça não relatada (4%). Quatro por cento dos pacientes eram hispânicos ou latinos. Todos os pacientes apresentaram um estado de desempenho do ECOG de 0 (32%) ou 1 (68%). Noventa por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais incluindo 40% com metástases hepáticas. Aproximadamente dois terços (67%) dos pacientes apresentaram histologia de carcinoma de células transicionais (TCC) puro; 33% apresentaram TCC com outras variantes histológicas. O número mediano de terapias sistêmicas prévias foi 3 (variação: 1 a 6). Sessenta e seis por cento dos pacientes receberam esquemas prévios à

base de cisplatina, 26% receberam esquemas anteriores à base de carboplatina, e outros 8% receberam esquemas à base de cisplatina e carboplatina.

As principais medidas de desfecho de eficácia foram a taxa de resposta objetiva confirmada (ORR) e a duração da resposta (DOR) avaliadas por revisão central independente em caráter cego (blinded independent central review: BICR) utilizando RECIST v1.1.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados de eficácia na coorte 1 do estudo EV-201 (Avaliação BICR)

Desfecho	**Padcev® n=125**
ORR confirmada (IC 95%)	44% (35,1; 53,2)
Taxa de Resposta Completa (CR)	12%
Taxa de Resposta Parcial (PR)	32%
Mediana de Duração da Resposta[1], em meses (IC 95%)	7,6 (6,3; NE)

NE = não estimável
[1]Com base em pacientes (n=55) com uma resposta pela BICR.

Pacientes inelegíveis à cisplatina com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático

Estudo clínico EV-201, Coorte 2[3]

A eficácia de Padcev® como agente único também foi avaliada na Coorte 2 do EV-201, um estudo multicentrico, de braço único, multicoorte, em 89 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que receberam tratamento prévio com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e eram inelegíveis para cisplatina e que não receberam platina no cenário localmente avançado ou metastático. Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem metástases ativas ao SNC, neuropatia sensorial ou motora em andamento Grau ≥2, insuficiência cardíaca ou diabetes não controlado definido como hemoglobina A1C (HbA1c) ≥8% ou HbA1c ≥7% com sintomas de diabetes associados.

Padcev® foi administrado na dose de 1,25 mg/kg, como uma infusão via intravenosa (IV) nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias.

A idade mediana foi de 75 anos (variação: 49 a 90 anos) e 74% eram do sexo masculino. Os dados demográficos raciais foram relatados como caucasianos (70%), asiáticos (22%) ou raça não relatada (8%). Um por cento dos pacientes eram hispânicos ou latinos. Os pacientes tiveram um status de desempenho do ECOG basal de 0 (42%), 1 (46%) e 2 (12%). Quarenta e três por cento dos pacientes apresentavam tumores localizados no trato superior, que incluíam a pelve renal e ureter. Setenta e nove por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais e 24% apresentaram metástases hepáticas. As razões para inelegibilidade para cisplatina incluíam: 66% com creatinina basal 30 a 59 mL/min, 7% com ECOG PS de 2, 15% com perda de audição de grau 2 ou superior e 12% com mais de um critério de inelegibilidade para cisplatina. Setenta por cento dos pacientes apresentaram histologia de TCC; 13% apresentaram TCC com diferenciação escamosa e 17% apresentaram TCC com outras variantes histológicas. O número mediano de terapias sistêmicas prévias foi 1 (variação: 1 a 4). Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Resultados de Eficácia na Coorte 2 do Estudo EV-201 (Avaliação da BICR)

Desfecho	**Padcev® n = 89**
ORR confirmada (IC 95%)	51% (39,8; 61,3)
Taxa de Resposta Completa (CR)	22%
Taxa de Resposta Parcial (PR)	28%
Mediana de Duração da Resposta[1], em meses (IC 95%)	13,8 (6,4; NE)

NE = não estimável
[1]Com base em pacientes (n=45) com uma resposta pela BICR

Enfortumabe vedotina em combinação com pembrolizumabe

Pacientes inelegíveis para cisplatina com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não tratados anteriormente

Estudo Clínico EV-103

A combinação de Padcev® com pembrolizumabe foi investigada no estudo EV-103, um estudo aberto de Fase lb/2 de múltiplas Coortes (Coorte de escalonamento de dose, Coorte A[4], Coorte K[5]) em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que eram inelegíveis para quimioterapia contendo cisplatina e não receberam terapia sistêmica anterior para doença localmente avançada ou metastática. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou condição médica que requeresse imunossupressão, metástases ativas no sistema nervoso central (SNC), neuropatia sensorial ou motora contínua Grau 2 ou diabetes descompensada definida como hemoglobina AlC (HbAlc) 8% ou HbAlc 2: 7% com sintomas de diabetes associados.

A inelegibilidade à cisplatina para pacientes na Coorte de escalonamento de dose foi determinada pelo investigador. Pacientes na Coorte A foram considerados inelegíveis à cisplatina se eles tivessem pelo menos um dos seguintes critérios: depuração de creatinina basal 30-59 ml/min, ECOG PS 2, perda/disfunção auditiva, idade ou alergia à cisplatina. Pacientes na Coorte K foram considerados inelegíveis à cisplatina se eles tivessem pelo menos um dos seguintes critérios: taxa de filtração glomerular basal 30-59 ml/min, ECOG PS 2, perda de audição Grau 2 ou insuficiência cardíaca classe III da NYHA.

Os pacientes foram tratados na Coorte de escalonamento de dose (n=5) e na Coorte A (n=40) com pembrolizumabe 200 mg por 30 minutos no dia 1 e Padcev® 1,25 mg/kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias, ou na Coorte K (n = 76) onde pacientes foram estratificados pela ausência ou presença de metástases hepáticas e ECOG performance status e, em seguida, randomizados (1:1) para pembrolizumabe 200 mg por 30 minutos no dia 1 e Padcev® 1,25 mg/kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias ou P Padcev® 1,25 mg/kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias em monoterapia (n= 73).

O tratamento com Padcev® e pembrolizumabe continuou até a progressão da doença definida no RECIST v1.1, toxicidade inaceitável ou para pembrolizumabe um máximo de 35 ciclos de tratamento (aproximadamente 2 anos). O tratamento foi permitido além da progressão da doença definida no RECIST vl.1, se o investigador do tratamento considerasse que o paciente estivesse obtendo benefício clínico e o tratamento fosse tolerado. A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 9 semanas por um ano e posteriormente a cada 12 semanas. As medidas de resultado de eficácia principais foram TRO e DR conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST vl.1.

As características da população do estudo eram: idade mediana de 71 anos, 74% homens e 85% brancos. Noventa e oito por cento tinham doença M1 e 3% tinham doença M0. Sessenta e três por cento tinham um tumor primário no trato inferior e 37% dos pacientes tinham um tumor primário no trato superior. Oitenta e quatro por cento dos pacientes tinham metástase visceral, incluindo 22% com metástase hepática. Entre os 121 pacientes, 108 pacientes foram avaliados para expressão de CPS, dos quais 57% eram CPS <10 e 43% eram CPS ≥10. Sessenta por cento dos pacientes apresentavam depuração de creatinina basal ≥30 e <60 mL/min, 85% tinham ECOG PS de 0-1 e 15% ECOG PS 2. Trinta e nove por cento dos pacientes tinham histologia do carcinoma de células transicionais (CCT), 13% tinham CCT com diferenciação escamosa e 48% tinham CCT com outras variantes histológicas.

A mediana do tempo de acompanhamento para os pacientes tratados com Padcev® em combinação com pembrolizumabe na Coorte K foi de 14,8 meses (intervalo: 0,6 a 26,2 meses) e para a Coorte de escalonamento de dose e Coorte A foi 44,7 meses (intervalo: 0,7 a 52,4 meses).

Os resultados de eficácia estão apresentados na tabela 4 abaixo. Na análise de eficácia combinada de escalonamento de dose/Coorte A e Coorte K (n = 121), TRO foi 68% (IC 95%: 59; 76) com taxas de resposta completa e parcial de 12% e 55%, respectivamente. Entre os pacientes respondentes, 80% tinham respostas de 6 meses ou mais(com base na estimativa de Kaplan-Meier).

Tabela 4. Resultados de Eficácia no EV-103, Coorte de Escalonamento de Dose Combinada, Coorte A e Coorte K

	Padcev® em associação com pembrolizumabe n=121
TRO confirmada (IC 95%)	68% (58,7; 76,0)
Taxa de Resposta Completa (CR)	12%
Taxa de Resposta Parcial (RP)	55%

A duração mediana da resposta para a Coorte de escalonamento de dose + Coorte A foi de 22,1 meses (intervalo: 1,0+ a 46,3+) e para a Coorte K não foi alcançada (intervalo: 1,2 a 24,1+).

Carcinoma Urotelial Localmente Avançado ou Metastático Anteriormente Não Tratado

Estudo Clínico EV-302[6]

A eficácia de Padcev® em combinação com pembrolizumabe foi avaliada no estudo EV-302, um ensaio multicêntrico aberto, randomizado, que envolveu 886 pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático que não receberam terapia sistêmica prévia para doença localmente avançada ou metastática. Pacientes com metástases ativas no SNC, neuropatia sensorial ou motora em curso de Grau ≥2, ou diabetes não controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c) ≥8% ou HbA1c ≥7% com sintomas de diabetes associados foram excluídos da participação no estudo.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber Padcev® em combinação com pembrolizumabe ou quimioterapia à base de platina (gencitabina com cisplatina ou carboplatina). Os pacientes no braço Padcev® em combinação com pembrolizumabe receberam Padcev® 1,25 mg/kg como infusão intravenosa durante 30 minutos nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias, seguido de pembrolizumabe 200 mg no dia 1 aproximadamente 30 minutos após administração do Padcev®.

O tratamento foi continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável, o pembrolizumabe foi continuado por até 2 anos. Os pacientes no braço de quimioterapia à base de platina receberam gencitabina 1.000 mg/m2 administrada nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias com cisplatina 70 mg/m2 ou carboplatina (AUC = 4,5 ou 5 de acordo com as diretrizes locais) administrada no dia 1 do ciclo de 21 dias. O tratamento foi continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável por até 6 ciclos. A randomização foi estratificada por elegibilidade para cisplatina, expressão de PD-L1 e presença de metástases hepáticas.

As características da população do estudo eram: idade mediana de 69 anos (intervalo: 22 a 91), 77% homens e 67% brancos, 22% eram asiáticos, 1% eram negros ou afro-americanos, e 10% eram desconhecidos ou de outra raça; 12% eram hispânicos ou latinos.

Os pacientes tinham um status de desempenho basal do ECOG de 0 (49%), 1 (47%) ou 2 (3%). Quarenta e sete por cento dos pacientes tinham uma HbA1c basal <5,7%. No início do estudo, 95% dos pacientes tinham câncer urotelial metastático e 5% dos pacientes tinham câncer urotelial localmente avançado. Setenta e dois por cento dos pacientes apresentavam metástases viscerais no início do estudo, incluindo 23% com metástases hepáticas. Oitenta e cinco por cento dos pacientes apresentavam histologia de carcinoma urotelial (UC), incluindo 6% com diferenciação escamosa mista de UC e 2% com UC mista de outras variantes histológicas. Quarenta e seis por cento dos pacientes eram inelegíveis para cisplatina e 54% eram elegíveis para cisplatina no momento da randomização.

No momento da análise primária, 33% dos pacientes do braço Padcev® em combinação com pembrolizumabe e nenhum paciente do braço de quimioterapia à base de platina permaneciam em tratamento. Trinta e dois por cento dos pacientes no braço Padcev® em combinação com pembrolizumabe receberam terapia subsequente; 25% dos pacientes receberam quimioterapia à base de platina como primeira terapia subsequente. Setenta e um por cento dos pacientes no braço de quimioterapia à base de platina receberam terapia subsequente; 59% dos pacientes receberam um inibidor de PD-1 ou PD-L1, incluindo 30% dos pacientes que receberam terapia de manutenção com avelumabe, como primeira terapia subsequente.

O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na sobrevida global (SG), na sobrevida livre de progressão (PFS) e na taxa de resposta objetiva (ORR) para pacientes randomizados para Padcev® em combinação com pembrolizumabe comparado com quimioterapia à base de platina (PFS e ORR foram avaliados por BICR usando RECIST v1.1). Os resultados de eficácia para pacientes que receberam Padcev® em combinação com pembrolizumabe foram consistentes em subgrupos pré-especificados, incluindo idade, região geográfica, ECOG PS inicial, local primário do tumor, metástase hepática, expressão dePD-L1, elegibilidade para cisplatina e local da doença metastática.

O tempo mediano de acompanhamento para este estudo foi de 17,2 meses (intervalo: 0,1 a 37,2).

A Tabela 5 e as Figuras 3 e 4 resumem os resultados de eficácia do estudo EV-302.

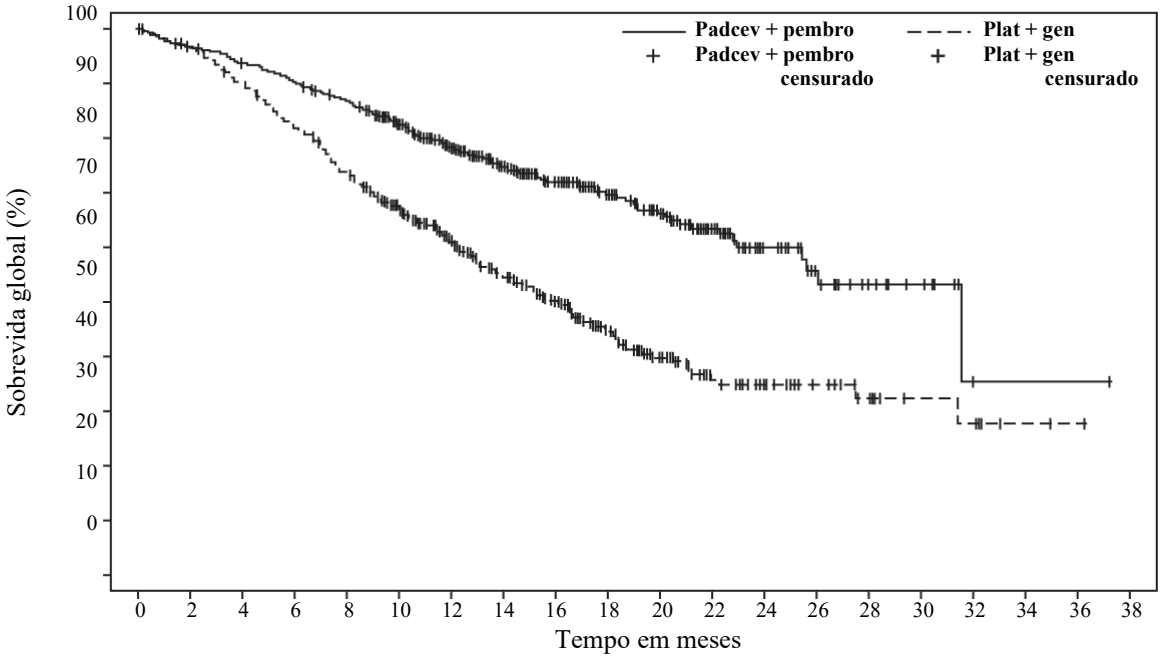
Tabela 5: Resultados de Eficácia do estudo EV-302

Desfecho	**Padcev® em combinação com pembrolizumabe n=442**	**Quimioterapia n=444**
Sobrevida global (SG)		
Número (%) de pacientes que apresentam eventos	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediana em meses (IC 95%)[1]	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Razão de risco[2] (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,58)	
Valor de p[3]	<0,00001	
12-meses SG (%) (IC 95%)[1]	78,2 (73,9; 81,9)	61,4 (56,6; 65,9)
18-meses SG (%) (IC 95%)[1]	69,5 (64,4; 74,1)	44,7 (39,2; 50,1)
Sobrevida Livre de Progressão[4]		
Número (%) de pacientes que apresentam eventos	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediana em meses (IC 95%)[1]	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Razão de risco[2] (IC 95%)	0,45 (0,38; 0,54)	
Valor de p[3]	<0,00001	
12-meses PFS (%) (IC 95%)[1]	50,7 (45,6; 55,5)	21,6 (17,2; 26,2)
18-meses PFS (%) (IC 95%)[1]	43,9 (38,5; 49,1)	11,7 (8,0; 16,1)
Taxa de resposta objetiva (Resposta completa + Resposta parcial)[4,6]		
ORR (%) (IC 95%)[5]	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Valor de p[7]	<0,00001	
Taxa de resposta completa (%)	127 (29,1)	55 (12,5)
Taxa de resposta parcial (%)	169 (38,7)	141 (32,0)
Duração da resposta[4,6]		
Mediana em meses (IC 95%)[1]	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

NR = Não alcançado.
[1]Calculado utilizando o método de transformação log-log complementar (Collett, 1994).
[2]Calculado usando o modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox. Razão de risco <1 favorece o Padcev® em combinação com o braço pembrolizumab.
[3]Calculado usando teste de log-rank estratificado.
[4]Avaliado pelo BICR usando RECIST v1.1
[5]Calculado usando o método Clopper-Pearson (Clopper 1934).

[6]Inclui apenas pacientes com doença mensurável no início do estudo (n=437 para Padcev® em combinação com pembrolizumabe,
n=441 para quimioterapia). A duração da resposta foi estimada para os respondentes.
[7]Teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) controlando fatores de estratificação

Figura 3: Representação gráfica de Kaplan Meier para Sobrevida global, EV-302

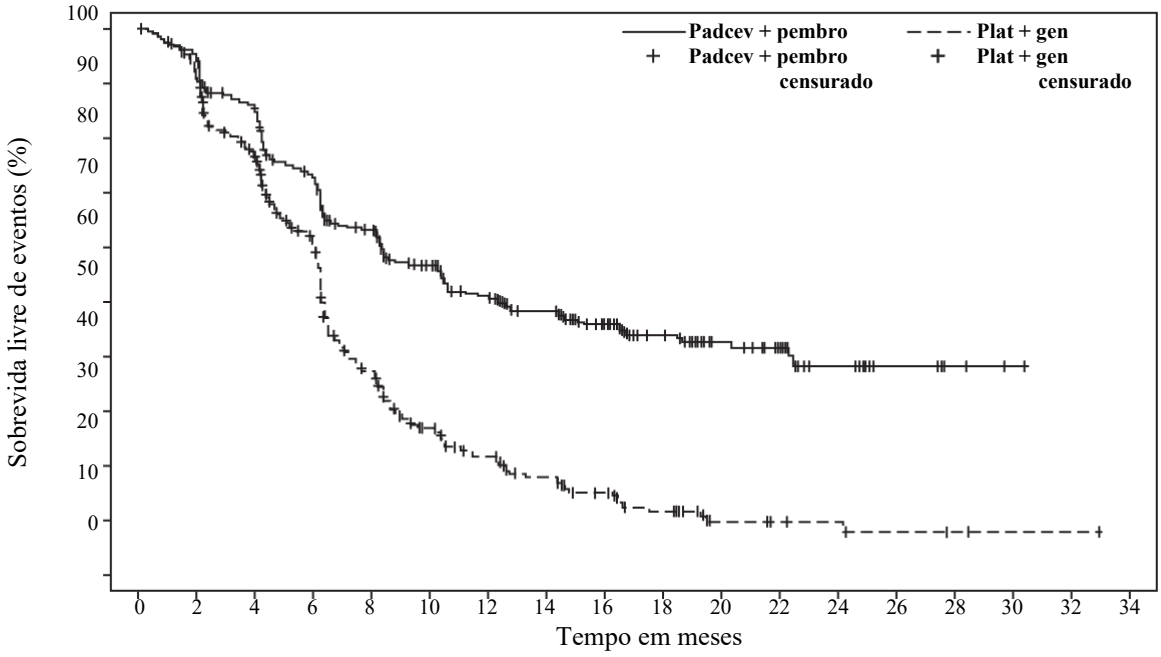


Número em risco																			
Padcev + pembro	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
Plat + gen	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

Nota:

- Os símbolos “+” e “×” indicam observações censuradas nos respectivos grupos de tratamento.
- Devido a limitações de diagramação, os números de pacientes em risco podem não estar perfeitamente alinhados aos respectivos intervalos de tempo. Recomenda-se a atenção na leitura desta seção para a correta interpretação das informações apresentadas.

Figura 4: Representação gráfica de Kaplan Meier para Sobrevida Livre de Progressão, EV-302



Número em risco																	
Padcev + pembro	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1	
Plat + gen	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1

Nota:

- Os símbolos "+" e "×" indicam observações censuradas nos respectivos grupos de tratamento.
- Devido a limitações de diagramação, os números de pacientes em risco podem não estar perfeitamente alinhados aos respectivos intervalos de tempo. Recomenda-se a atenção na leitura desta seção para a correta interpretação das informações apresentadas.

Tratamento neoadjuvante e adjuvante de pacientes inelegíveis para cisplatina com carcinoma de bexiga músculo-invasivo

EV-303[7]

A eficácia de Padcev® em combinação com pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante e continuado após cistectomia radical (CR como tratamento adjuvante foi avaliada em um estudo multicêntrico aberto, randomizado e de fase 3 que envolveu pacientes que receberam Padcev® e pembrolizumabe neoadjuvante e adjuvante versus CR e dissecção de linfonodos pélvicos (PLND). Os principais critérios de elegibilidade foram cT2-T4aN0M0 ou cT1-T4aN1M0 CBMI não tratados anteriormente em pacientes que eram inelegíveis ou recusaram quimioterapia à base de cisplatina e eram elegíveis para CR e PLND, independentemente do status de PD-L1. Pacientes com doença autoimune ativa que necessitaram de terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou uma condição médica que exigiu imunossupressão não eram elegíveis.

Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para receber Padcev® neoadjuvante e adjuvante em combinação com pembrolizumabe, agente único de pembrolizumabe neoadjuvante e adjuvante ou CR e PLND sozinhos. A avaliação da eficácia foi baseada na comparação entre os seguintes braços de tratamento:

- Padcev® em combinação com pembrolizumabe (n=170): Padcev® 1,25 mg/kg neoadjuvante como infusão intravenosa durante 30 minutos nos Dias 1 e 8 e pembrolizumabe 200 mg neoadjuvante durante 30 minutos no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 3 ciclos. Após CR e PLND, Padcev® 1,25 mg/kg adjuvante durante 30 minutos nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias por 6 ciclos e pembrolizumabe 200 mg adjuvante durante 30 minutos no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 14 ciclos.

- CR e PLND isoladamente (n=174).

O tratamento continuou até a conclusão do tratamento, progressão da doença que impedia CR e PLND, não realização ou recusa de CR e PLND, recorrência da doença na fase adjuvante ou toxicidade inaceitável. A avaliação do estado do tumor foi realizada no início do estudo, dentro de 5 semanas antes de CR e PLND, e 6 semanas após a cirurgia. Após CR e PLND, a avaliação do estado do tumor foi realizada a cada 12 semanas até 2 anos e, a partir de então, a cada 24 semanas. A randomização foi estratificada por estágio do tumor (T2N0 vs T3/T4aN0 vs T1-T4aN1), elegibilidade para cisplatina (inelegível para cisplatina vs elegível para cisplatina, mas recusada) e região geográfica (Estados Unidos vs União Europeia vs Resto do Mundo).

A idade mediana foi de 73 anos (variação: 46 a 87); 78% eram do sexo masculino; e brancos (78%). Os pacientes tinham um status de desempenho basal do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1 (86%) ou 2 (14%). Quarenta e sete por cento eram CPS ≥10 e 52% CPS <10. Dezoito por cento eram T2N0, 77% T3/T4aN0 e 5% T1-T4aN1. Quarenta e um por cento dos pacientes tiveram depuração de creatinina basal de ≥60 mL/min, 59% tiveram <60 mL/min, mas ≥30 mL/min e 0,3% tiveram <30 mL/min, respectivamente. Noventa e um por cento dos pacientes tinham histologia de carcinoma urotelial; 4% tinham carcinoma urotelial com diferenciação escamosa, 3% tinham carcinoma urotelial com diferenciação glandular e 2% tinham carcinoma urotelial com outra variante histológica.

Na população geral, 149 (88%) pacientes no braço de Padcev® em combinação com pembrolizumabe e 156 (90%) pacientes no braço CR e PLND isoladas foram submetidos a CR e PLND.

O estudo não foi desenhado para isolar o efeito do Padcev® em combinação com pembrolizumabe intravenoso em cada fase (neoadjuvante ou adjuvante) do tratamento.

Quarenta e nove por cento dos pacientes no braço CR e PLND receberam terapia subsequente; 20% receberam terapia adjuvante, dos quais 17% receberam terapia adjuvante com nivolumabe e 26% receberam terapia subsequente para doença recorrente/metastática.

A medida de desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de eventos (SLE), avaliada por revisão central independente em caráter cego (BICR). As medidas de resultados secundários de eficácia foram a sobrevida global (SG) e a taxa de resposta patológica completa (pCR), avaliada pela revisão de patologia independente em caráter cego (BIPR). Outras medidas de resultados de eficácia incluem taxa de *downstaging* patológico (pDS) e sobrevida livre de doença (DFS).

O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa no SLE, SG e pCR em pacientes tratados com Padcev® neoadjuvante e adjuvante em combinação com pembrolizumabe em comparação com CR e PLND sozinhos. Os resultados de eficácia foram consistentes em todos os subgrupos de pacientes pré-especificados. O estudo não foi desenhado para isolar o efeito do Padcev® em combinação com o pembrolizumabe em cada fase (neoadjuvante ou adjuvante) do tratamento. O tempo médio de acompanhamento para este estudo foi de 18,5 meses (variação: 0,6 a 53,7 meses).

A Tabela 6, Figuras 5 e 6 resumem os resultados de eficácia do EV-303.

Tabela 6. Resultados de eficácia em EV-303

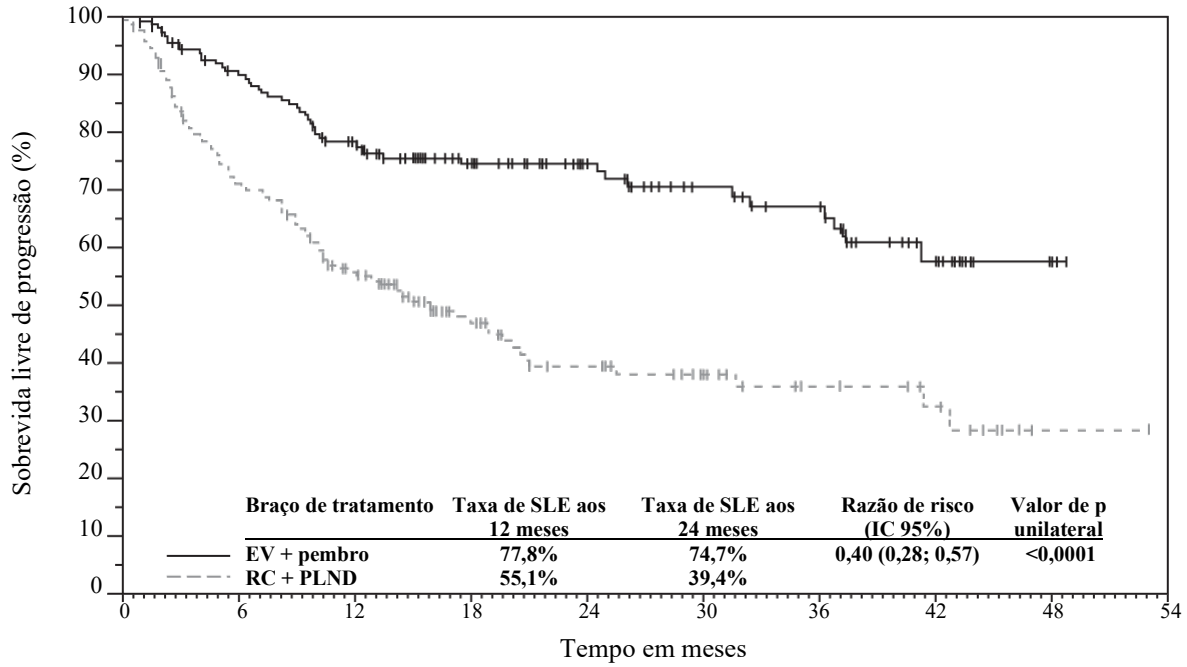
Desfecho	**enfortumabe vedotina + pembrolizumabe n=170**	**CR+PLND sozinho n=174**
Sobrevida livre de eventos[a]		
Número (%) de pacientes com eventos	48 (28,2)	95 (54,6)
Mediana em meses[b] (IC 95%)	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Razão de risco[c] (IC 95%)	0,40 (0,28; 0,57)	
Valor de p[d]	<0,0001	
SLE de 12 meses (%) (IC 95%)	77,8 (70,4; 83,5)	55,1 (47,2; 62,4)
SLE de 24 meses (%) (IC 95%)	74,7 (66,9; 80,8)	39,4 (31,0; 47,8)
Sobrevida global		
Número (%) de pacientes com eventos	38 (22,4)	68 (39,1)

Mediana em meses[b] (IC 95%)	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
Razão de risco[c] (IC 95%)	0,50 (0,33; 0,74)	
Valor de p[d]	0,0002	
SG de 12 meses (%) (IC 95%)	86,3 (80,1; 90,7)	75,7 (68,5; 81,4)
SG de 24 meses (%) (IC 95%)	79,7 (72.5; 85,3)	63,1 (54,7; 70,4)
Resposta completa patológica		
Número de pacientes com pCR	97	15
Taxa de pCR (%) (IC 95%)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Estimativa da diferença de tratamento (%) (IC 95%)[e]	48,3 (39,5; 56,5)	
Valor de p	<0,000001	
Outros resultados em EV-303		
Downstaging patológico[f]		
Número de pacientes com pDS	112	22
Taxa de pDS (%) (IC 95%)	65,9 (58,2; 73,0)	12,6 (8,1; 18,5)
Estimativa da diferença de tratamento (%) (IC 95%)[e]	53,1 (44,0; 61,2)	
Sobrevida livre de doença[g]		
Número (%) de pacientes com eventos	26 (19,3)	57 (44,2)
Mediana em meses[b] (IC 95%)	NR (NR; NR)	23,6 (13,7; NR)
Razão de risco[c] (IC 95%)	0.37 (0.23; 0.59)	
DFS de 12 meses (%) (IC 95%)	84,9 (77,5; 90,0)	62,0 (52,6; 70,1)
DFS de 24 meses (%) (IC 95%)	83,2 (75,1; 88,9)	49,6 (39,0; 59,3)

NR = Não alcançado.

a. SLE é definido como o tempo desde a randomização até qualquer um dos seguintes eventos: Progressão radiográfica da doença impedindo uma cirurgia de intenção curativa conforme avaliado pelo BICR antes de CR+ PLND; Falha em se submeter à cirurgia para participantes com doença invasiva muscular residual e qualquer doença radiográfica presente; Doença residual macroscópica deixada para trás no momento da cirurgia (cirurgião incapaz de concluir a cirurgia de intenção curativa devido a tumor irressecável ou doença metastática recém-descoberta); Recorrência local ou distante pós-CR + PLND, conforme avaliado por TC ou RM por BICR e/ou biópsia – se a biópsia não for viável devido à segurança do participante, a TC/RM sozinha será suficiente; Morte por qualquer causa.
b. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.
c. Baseado no modelo de regressão de Cox estratificado com o método de Efron de manipulação de gravatas cor tratamento como covariável.
d. Com base no teste de log-rank estratificado.
e. Baseado no método estratificado de Miettinen e Nurminen.
f. A taxa de pDS foi definida como a porcentagem de pacientes com <pT2 e N0 no tecido examinado de CR e PLND.
g. O DFS foi definido como o tempo desde a ausência de doença no exame inicial pós-operatório até a data da primeira recorrência (recorrência local ou à distância avaliada por BICR ou biópsia) ou morte, o que ocorrer primeiro. Inclui apenas pacientes que estavam livres de doença após a cirurgia (n = 135 para Padcev® com pembrolizumabe, n = 129 para CR e PLND).

Figura 5. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão, EV-303

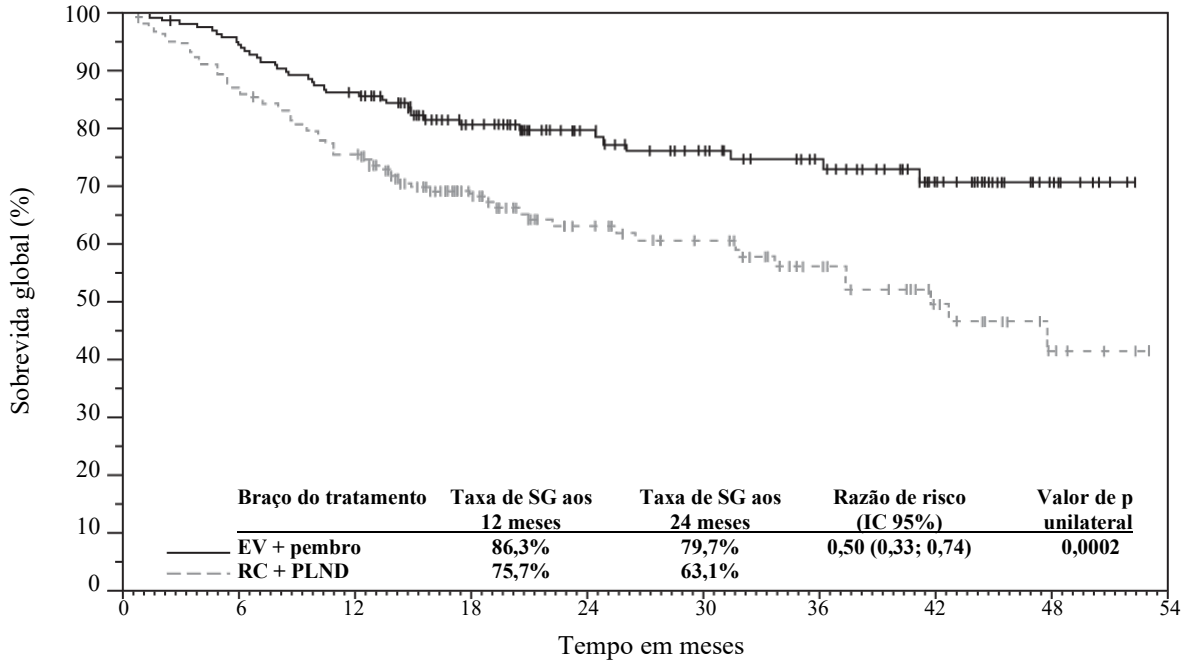


Número em risco										
Padcev + pembro	170	140	116	73	56	42	35	16	3	0
RC + PLND	174	116	84	48	33	22	14	9	1	0

Nota:

- Os símbolos “+” e “×” indicam observações censuradas nos respectivos grupos de tratamento.
- Devido a limitações de diagramação, os números de pacientes em risco podem não estar perfeitamente alinhados aos respectivos intervalos de tempo. Recomenda-se a atenção na leitura desta seção para a correta interpretação das informações apresentadas.

Figura 6. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida global, EV-303



Número em risco										
Padcev + pembro	170	159	144	94	68	56	45	28	10	0
RC + PLND	174	150	130	75	54	45	30	18	6	0

Nota:

- Os símbolos "+" e "×" indicam observações censuradas nos respectivos grupos de tratamento.
- Devido a limitações de diagramação, os números de pacientes em risco podem não estar perfeitamente alinhados aos respectivos intervalos de tempo. Recomenda-se a atenção na leitura desta seção para a correta interpretação das informações apresentadas.

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), avaliada pela Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Bexiga e Cistectomia da Bexiga (FACT-Bl-Cys) e EQ-5D-5L, foi geralmente mantida desde o início até a semana 18 pós-cistectomia radical em pacientes recebendo tratamento neoadjuvante e adjuvante com Padcev® em combinação com pembrolizumabe.

Tratamento neoadjuvante e adjuvante de pacientes elegíveis para cisplatina com carcinoma de bexiga músculo-invasivo

EV-304[8]

A eficácia do Padcev®, em combinação com pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante e continuada após a CR como tratamento adjuvante, foi avaliada em um estudo de fase 3, aberto, randomizado e multicêntrico, que incluiu pacientes que receberam Padcev® e pembrolizumabe neoadjuvantes e adjuvantes versus gencitabina e cisplatina neoadjuvantes. Os principais critérios de elegibilidade foram CMBI cT2-T4aN0M0 ou cT1-T4aN1M0 não tratada anteriormente em pacientes elegíveis para cisplatina e elegíveis para CR e dissecção dos linfonodos pélvicos (PLND), independentemente do status de PD-L1. Pacientes com doença autoimune ativa que necessitava de terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou condição médica que exigia imunossupressão eram inelegíveis.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para um dos seguintes grupos de tratamento:

- Padcev® em combinação com pembrolizumabe (n=405): Padcev® neoadjuvante 1,25 mg/kg como infusão intravenosa durante 30 minutos nos dias 1 e 8 e pembrolizumabe neoadjuvante 200 mg durante 30 minutos no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos. Após CR e PLND, Padcev® adjuvante, 1,25 mg/kg

durante 30 minutos nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias por 5 ciclos, e pembrolizumabe adjuvante 200 mg durante 30 minutos no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 13 ciclos.

- gencitabina e cisplatina (n=403): gencitabina neoadjuvante 1000 mg/m^2 nos dias 1 e 8 e cisplatina 70 mg/m^2 no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos. Após CR e PLND, seguido de observação.

O tratamento continuou até a conclusão do tratamento, progressão da doença que impedisse a realização de CR e PLND, não realização ou recusa de CR e PLND, recidiva da doença na fase adjuvante ou toxicidade inaceitável. A avaliação do estado tumoral foi realizada no início do tratamento, dentro de 5 semanas antes da CRe PLND na fase neoadjuvante, e 6 semanas após a cirurgia antes do início do adjuvante ou fase de observação. Após CR e PLND, a avaliação do estado tumoral foi realizada a cada 12 semanas até 2 anos, e a partir daí a cada 24 semanas. A randomização foi estratificada por estágio tumoral (T2N0 vs T3/T4aN0 vs T1-T4aN1), escore positivo combinado de PD-L1 (CPS ≥10 vs CPS <10) e região geográfica (Estados Unidos vs União Europeia vs Resto do Mundo).

A idade mediana era de 66 anos (variação: 35 a 85 anos); 81% eram homens; e brancos (80%). Os pacientes apresentaram um status de desempenho inicial do Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste (ECOG) de 0 (78%) ou 1 (22%). Cinquenta e sete por cento eram CPS ≥10 e 43% CPS <10. Dezenove por cento eram T2N0, 73% T3/T4aN0 e 8% T1-T4aN1. Noventa por cento dos pacientes apresentavam histologia do carcinoma urotelial; 5% apresentavam carcinoma urotelial com diferenciação escamosa, 3% tinham carcinoma urotelial com diferenciação glandular e 3% tinham carcinoma urotelial com outras variantes histológicas.
Na população geral, 351 (87%) pacientes no braço Padcev® em combinação com pembrolizumabe e 361 (90%) pacientes no braço gencitabina e cisplatina passaram por CR e PLND.
Trinta e dois por cento dos pacientes no braço de gencitabina e cisplatina receberam terapia subsequente; 7% receberam terapia adjuvante, dos quais 6% receberam terapia adjuvante com nivolumabe e 18% receberam terapia subsequente para doença recorrente/metastática.
A principal medida de desfecho de eficácia foi a sobrevida livre de eventos (EFS), conforme avaliada por revisão central independente cega (BICR). As medidas secundárias de eficácia foram SG e a taxa de resposta completa patológica (pCR), conforme avaliadas por revisão patológica independente de patologia (BIPR). Outras medidas de eficácia incluem a redução do estágio tumoral (pDS) e a sobrevida livre de doenças (SLD).
O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa em EFS, SG e pCR em pacientes tratados com neoadjuvante e adjuvante Padcev®, em combinação com pembrolizumabe, comparado com gencitabina e cisplatinas neoadjuvantes. Os resultados de eficácia foram consistentes em todos os subgrupos de pacientes pré-especificados. O estudo não foi projetado para isolar o efeito do Padcev® em combinação com pembrolizumabe em cada fase (neoadjuvante ou adjuvante) do tratamento. O tempo mediano de acompanhamento deste estudo foi de 30,8 meses (variação: 0,5 a 53,6 meses).

A Tabela 7, Figuras 7 e 8 resumem os resultados de eficácia do EV-304.

Tabela 7. Resultados de eficácia no EV-304

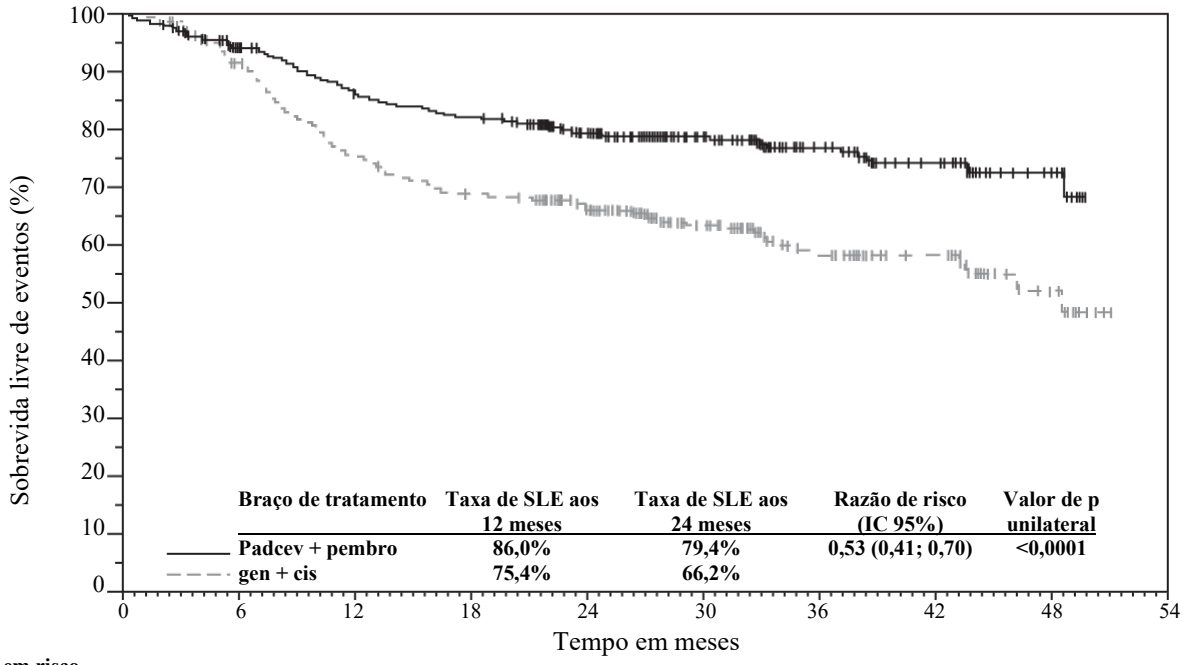
Desfecho	**enfortumabe vedotina + pembrolizumabe n=405**	**gencitabina + cisplatina n=403**
Sobrevida livre de eventos[a]		
Número (%) de pacientes com eventos	87 (21,5)	146 (36,2)
Mediana em meses[b] (IC 95%)	NR (NR; NR)	48,5 (43,3; NR)
Razão de risco[c] (IC 95%)	0,53 (0,41; 0,70)	
Valor de p unilateral[d]	<0,0001	
EFS em 12 meses (%) (IC 95%)	86,0 (82,1; 89,1)	75,4 (70,8; 79,4)
EFS em 24 meses (%) (IC 95%)	79,4 (74,9; 83,1)	66,2 (61,2; 70,8)
Sobrevida global		
Número (%) de pacientes com eventos	69 (17,0)	99 (24,6)
Mediana em meses[b] (IC 95%) [a]	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Razão de risco[c] (IC 95%)	0,65 (0,48; 0,89)	
Valor de p unilateral [d]	0,0029	
SG em 12 meses (%) (IC 95%)	93,1 (90,1; 95,2)	89,6 (86,1; 92,2)
SG em 24 meses (%) (IC 95%)	86,9 (83,2; 89,8)	81,3 (77,1; 84,8)

Desfecho	enfortumabe vedotina + pembrolizumabe n=405	gencitabina + cisplatina n=403
Resposta patológica completa		
Número de pacientes com pCR	226	131
Taxa de pCR (%) (IC 95%)	55,8 (50,8; 60,7)	32,5 (28,0; 37,3)
Estimativa da diferença de tratamento (%) (IC 95%)[e]	23,4 (16,7; 29,8)	
Valor de p unilateral	<0,0001	
Redução patológica[f]		
Número de pacientes com pDS	258	182
Taxa de pDS (%) (IC 95%)	63,7 (58,8; 68,4)	45,2 (40,2; 50,2)
Estimativa da diferença de tratamento (%) (IC 95%)[e]	18,6 (11,8; 25,2)	
Sobrevida livre de doenças[g]		
Número (%) de pacientes com eventos	54 (15,9)	95 (28,8)
Mediana em meses[b] (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (44,2; NR)
Razão de risco (IC 95%)	0,50 (0,36; 0.70)	
SLD em 12 meses (%) (IC 95%)	88,4 (84,5; 91,4)	77,4 (72,5; 81,6)
SLD em 24 meses (%) (IC 95%)	86,1 (81,9; 89,4)	72,6 (67,3; 77,2)

NR = Não alcançado.

a. EFS é definido como o tempo desde a randomização até qualquer um dos seguintes eventos: progressão radiográfica da doença que impede uma cirurgia de intenção curativa avaliada pelo BICR antes de CR + PLND; Falha em realizar a cirurgia para participantes com doença muscular invasiva residual e qualquer doença radiográfica presente; Doença residual macroscópica deixada no momento da cirurgia (cirurgião incapaz de realizar a cirurgia de intenção curativa devido a tumor irressecável ou doença metastática recém-descoberta); Recorrência local ou distante após CR + PLND avaliada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética por BICR e/ou biópsia – se a biópsia não for viável devido à segurança dos participantes, a tomografia/ressonância magnética sozinha será suficiente; Morte por qualquer motivo.
b. Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier.
c. Baseado no modelo de regressão de Cox estratificado com o método de manejo de ligações de Efron com tratamento como covariável.
d. Baseado no teste estratificado de classificação logarítmica.
e. Baseado no método estratificado de Miettinen e Nurminen.
f. A taxa de pDS foi definida como a porcentagem de pacientes com <pT2 e N0 em tecidos examinados de CR e PLND.
g. A SLD foi definida como o tempo desde a liberação da doença na varredura inicial pós-cirúrgica até a data da primeira recidiva (recidiva local ou distante, conforme avaliada por BICR ou biópsia), ou da morte, o que ocorresse primeiro. Inclui apenas pacientes que estavam livres de doença após a cirurgia (n=339 para enfortumabe vedotina com pembrolizumabe, n=330 para gencitabina e cisplatina).

Figura 7. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida livre de eventos, EV-304

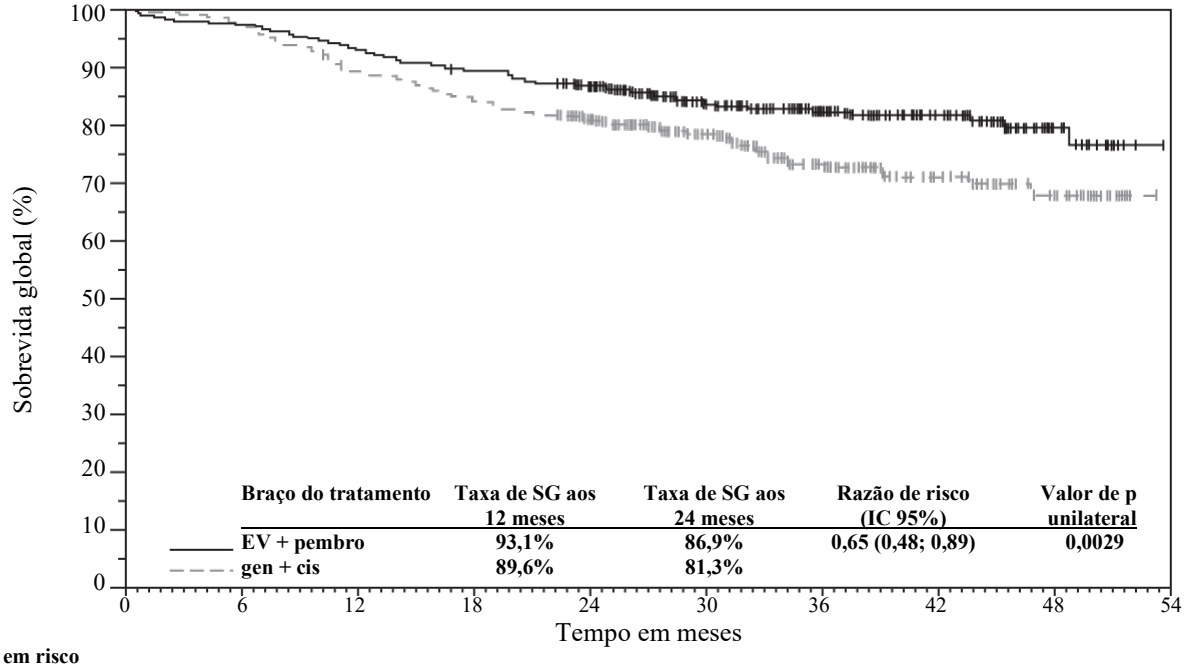


Número em risco										
Padcev + pembro	405	351	317	303	257	154	100	63	23	0
gen + cis	403	350	286	259	216	131	70	45	16	0

Nota:

- Os símbolos "+" e "×" indicam observações censuradas nos respectivos grupos de tratamento.
- Devido a limitações de diagramação, os números de pacientes em risco podem não estar perfeitamente alinhados aos respectivos intervalos de tempo. Recomenda-se a atenção na leitura desta seção para a correta interpretação das informações apresentadas.

Figura 8. Gráfico Kaplan-Meier da sobrevida global, EV-304



Número em risco										
Padcev + pembro	405	396	377	361	325	215	142	90	34	0
gen + cis	403	392	358	338	295	201	119	67	29	0

Nota:

- Os símbolos “+” e “×” indicam observações censuradas nos respectivos grupos de tratamento.
- Devido a limitações de diagramação, os números de pacientes em risco podem não estar perfeitamente alinhados aos respectivos intervalos de tempo. Recomenda-se a atenção na leitura desta seção para a correta interpretação das informações apresentadas.

O impacto da adição de Padcev® ao pembrolizumabe na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) foi avaliado utilizando o Core 30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento da Qualidade de Vida do Câncer (EORTC QLQ-C30) e o Índice de Câncer de Bexiga (BCI). Em ambos os grupos de tratamento, os participantes geralmente mantiveram seus escores de saúde global/qualidade de vida (QoL). Não foram observadas diferenças clinicamente significativas no tempo definitivo até a deterioração (TTD) no escore global de saúde/qualidade de vida e na mudança média do início para o pós-cirurgia Semana 42 nos escores EORTC QLQ-C30 e BCI entre o grupo perioperatório Padcev® mais pembrolizumabe e o grupo gencitabina mais cisplatina.

Referências bibliográficas

1. [EV-301] Powles T et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2021;384(12):1125–1135. doi:10.1056/NEJMoa2035807
2. [EV-201 coorte 1] Rosenberg JE et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti–PD-1/PD-L1 Therapy. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(29):2592–2600. doi:10.1200/JCO.19.0114
3. [EV-201 coorte 2] Rosenberg JE et al. Study EV-201: Enfortumab Vedotin in Platinum-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Previously Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(27):3133–3143. doi:10.1200/JCO.21.00306
4. [EV-103 coorte A] Hoimes CJ et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2023 Jan 1;41(1):22-31. doi: 10.1200/JCO.22.01643. Epub 2022 Aug 30.
5. [EV-103 coorte K] Powles T et al. Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Carcinoma (EV-103 Cohort K): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. Lancet Oncology. 2023;24(5):451–464. doi:10.1016/S1470-2045(23)00062-0
6. [EV-302] Powles T, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024;390:875-888. doi:10.1056/NEJMoa2312117.
7. [EV-303] Vulsteke C et al. Perioperative enfortumab vedotin plus pembrolizumab in participants with muscle-invasive bladder cancer who are cisplatin-ineligible: phase 3 KEYNOTE-905 study. Annals of Oncology 2025; 36 Supplement 2: S209-S1670, Abstract LBA2. doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.006
8. [EV – 304] Galsky MD, et al. N Engl J Med. 2026;395:338-348. doi:10.1056/NEJMoa2601486. CA.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O enfortumabe vedotina é um ADC. O anticorpo é um IgG1 kappa humano direcionado contra a nectina-4, uma proteína de adesão localizada na superfície das células. A molécula sintética, MMAE, é um agente de ruptura de microtúbulos, ligado ao anticorpo por meio de um ligante clivável por protease. Dados não clínicos sugerem que a atividade anticarcinoma de enfortumabe vedotina ocorre devido à ligação do ADC às células que expressam nectina-4, seguida pela internalização do complexo ADC-nectina-4 e a liberação do MMAE por meio de clivagem proteolítica. A liberação de MMAE interrompe a rede de microtúbulos dentro da célula, subsequentemente induzindo a parada do ciclo celular e apoptose e morte celular imunogênica. A combinação de enfortumabe vedotina com inibidores de PD-1 resulta em atividade antitumoral aumentada, consistente com os mecanismos complementares de citotoxicidade celular induzida por MMAE e indução de morte celular imunogênica, além da regulação positiva da função imune pela inibição de PD-1.

Efeitos farmacodinâmicos

Em uma análise de resposta à exposição para segurança, uma exposição mais elevada ao enfortumabe vedotina foi associada à maior incidência de algumas reações adversas (por exemplo, neuropatia periférica de grau ≥2, hiperglicemia de grau ≥3). A relação de exposição-resposta para a eficácia não foi totalmente caracterizada.

Eletrofisiologia Cardíaca

Na dose recomendada, Padcev® não causou grande prolongamento de intervalo QTc (>20 ms).

Propriedades Farmacocinéticas

A análise de farmacocinética da população incluiu os dados de 748 pacientes com base em estudos clínicos. A farmacocinética de enfortumabe vedotina como agente único foi caracterizada após doses únicas e múltiplas em pacientes com carcinoma localmente avançado ou mUC, CBMI e outros tumores sólidos.

A farmacocinética do ADC e da MMAE não conjugada foi compatível quando avaliada após a administração de Padcev® como agente único e em associação com pembrolizumabe para localmente avançado ou mUC e CBMI após 1 ciclo de tratamento.

Os parâmetros de exposição do ADC e MMAE não conjugado (o componente citotóxico de enfortumabe vedotina) estão resumidos na Tabela 8 abaixo. As concentrações máximas do ADC foram observadas próximo do final da infusão intravenosa enquanto as concentrações máximas de MMAE não conjugada foram observadas aproximadamente 2 dias após a administração de enfortumabe vedotina. Um acúmulo mínimo de ADC e MMAE não conjugada foi observado após administrações repetidas de enfortumabe vedotina nos pacientes. As concentrações em estado de equilíbrio (steady-state) de ADC foram alcançadas após 1 ciclo de tratamento para enfortumabe vedotina como agente único e em combinação com pembrolizumabe. Para enfortumabe vedotina como agente único administrado em pacientes com carcinoma urotelial metastático ou localmente avançado previamente tratado, as concentrações de MMAE não conjugado pareceram atingir o estado de equilíbrio após 1 ciclo. Um declínio de 31% nas concentrações de MMAE não conjugado foi observado no final do ciclo 1 quando enfortumabe vedotina foi administrado como agente único e em combinação com pembrolizumabe em pacientes com doença localmente avançada ou mUC não tratados anteriormente.

Tabela 8. Parâmetros de exposição de ADC e MMAE não conjugado após primeiro ciclo de tratamento de 1,25 mg/kg de dose de enfortumabe vedotina nos Dias 1, 8 e 15

	ADC Média (± DP)	**MMAE não conjugada Média (± DP)**
$C_{máx}$	28 (6,1) µg/mL	5,5 (3,0) ng/mL
AUC_{0-28d}	110 (26) µg·d/mL	85 (50) ng·d/mL
$C_{mín,0-28d}$	0,31 (0,18) µg/mL	0,81 (0,88) ng/mL

Cmáx = concentração máxima, AUC0-28d = área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero até 28 dias, Cmín,0-28d = concentração pré-dose no dia 28.

Distribuição
O volume de distribuição estimado em estado estacionário de ADC foi de 12,8 litros após a administração de enfortumabe vedotina. A ligação da proteína plasmática de MMAE não conjugado à proteína plasmática variou de 68 a 82% *in vitro*.

Eliminação
ADC e MMAE não conjugado exibiram declínios multiexponenciais com meia-vida de eliminação de 3,6 dias e 2,6 dias, respectivamente. A depuração (CL=clearance) médio de enfortumabe vedotina e MMAE não conjugado em pacientes foi 0,11 L/h e 2,11 L/h, respectivamente. A eliminação de MMAE não conjugado pareceu ser limitada por sua taxa de liberação a partir de enfortumabe vedotina.

Metabolismo

O catabolismo de enfortumabe vedotina não foi estudado em humanos; no entanto, é esperado que sofra catabolismo para pequenos peptídeos, aminoácidos, MMAE não conjugado e catabólitos relacionados ao MMAE não conjugado. O enfortumabe vedotina libera MMAE não conjugado via clivagem proteolítica, e o MMAE não conjugado é metabolizado principalmente pela CYP3A4 *in vitro*.

Excreção
A excreção de enfortumabe vedotina não está totalmente caracterizada. Após uma dose única de outro ADC que contém MMAE não conjugado, 17% do MMAE não conjugado total administrado foram recuperados nas fezes e 6% na urina em um período de 1 semana, principalmente como droga inalterada. É esperado um perfil de excreção semelhante para MMAE não conjugado após a administração de enfortumabe vedotina.

Farmacocinética em populações especiais
Com base na análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do enfortumabe vedotina com base na idade (24 a 90 anos), sexo ou raça/etnia (caucasianos, asiáticos, negros ou outros).

Insuficiência hepática
Com base na análise de farmacocinética populacional, houve um aumento de 37% e de 16% na exposição nas concentrações médias do MMAE não conjugado observado em pacientes previamente tratados e não tratados anteriormente com carcinoma localmente avançado ou mUC, respectivamente, com insuficiência hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 × LSN e AST qualquer, ou bilirrubina total ≤LSN e AST >LSN, n=65) em comparação a pacientes com função hepática normal. O enfortumabe vedotina foi estudado apenas em um número limitado de pacientes com insuficiência hepática moderada e não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática severa.

O efeito da insuficiência hepática moderada ou grave (bilirrubina total > 1,5 x LSN e AST qualquer) ou de transplante de fígado na farmacocinética de ADC ou MMAE não conjugado é desconhecido.

Insuficiência renal
A farmacocinética do enfortumabe vedotina e MMAE não conjugado foi avaliada após a administração de 1,25 mg/kg de enfortumabe vedotina a pacientes com insuficiência renal leve (depuração/clearance de creatinina: CrCL >60–90 mL/min; n=272), moderada (CrCL 30–60 mL/min; n=315) e severa (CrCL <30 mL/min; n=25). Não foram observadas diferenças significativas na exposição (AUC) de ADC ou MMAE não conjugada em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave em comparação a pacientes com função renal normal. O efeito da doença renal em estágio terminal com ou sem necessidade de diálise na farmacocinética do ADC ou MMAE não conjugado é desconhecido.

Uso geriátrico
A análise farmacocinética da população indica que a idade [intervalo: 24 a 90 anos; 60% (450/748) >65 anos, 19% (143/748) >75 anos] não tem efeito clinicamente significativo na farmacocinética de enfortumabe vedotina.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade superior a 65 anos. Vide item “Características farmacológicas”.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de enfortumabe vedotina não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Pacientes com insuficiência renal

Não é exigido ajuste de dose em pacientes que apresentam insuficiência renal leve [depuração/clearance de creatinina (CrCL) >60-90 mL/min], moderada (CrCL 30-60 mL/min) ou grave (CrCL <30 mL/min). Enfortumabe vedotina não foi avaliado em pacientes com doença renal terminal. (vide item “Características farmacológicas”).

Pacientes com insuficiência hepática

Evite o uso de Padcev® em pacientes com insuficiência hepática moderada ou severa (bilirrubina total >1,5 x LSN e qualquer AST). Padcev® foi estudado apenas em um número limitado de pacientes com insuficiência hepática moderada (n=3) e não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática severa. Em outro ADC que contém MMAE, a frequência de reações adversas de grau ≥3 e óbitos foi maior em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) ou severa (Child-Pugh C) em comparação com pacientes com função hepática normal. Não é necessário ajuste da dose inicial ao administrar Padcev® a pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total 1 a 1,5 × LSN e qualquer AST, ou bilirrubina total ≤LSN e AST> LSN) (vide item "Características farmacológicas").

Dados de segurança não-clínica

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com enfortumabe vedotina ou com o agente citotóxico sintético (MMAE).

O MMAE foi genotóxico no estudo do micronúcleo da medula óssea de ratos por meio de um mecanismo aneugênico. Este efeito é compatível com o efeito farmacológico do MMAE como agente de ruptura dos microtúbulos. O MMAE não foi mutagênico no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) ou no ensaio de mutação direta de linfoma de camundongo L5178Y.

Não foram realizados estudos de fertilidade com enfortumabe vedotina ou MMAE. No entanto, os resultados dos estudos de toxicidade de doses repetidas realizados em ratos indicam o potencial de enfortumabe vedotina em comprometer a função reprodutiva e a fertilidade masculinas.

Em estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratos por até 13 semanas, as doses ≥2 mg/kg de enfortumabe vedotina (em exposições semelhantes às exposições na dose humana recomendada) resultaram em diminuições nos pesos dos testículos e do epidídimo, degeneração do túbulo seminífero, depleção de espermátides/espermatócitos nos testículos e detritos celulares, granuloma de esperma e hipospermia/espermátides anormais no epidídimo. Os achados nos testículos e epidídimo não foram revertidos até o final do período de recuperação.

Embora não observados com enfortumabe vedotina, efeitos ovarianos foram observados em estudos de toxicidade de dose repetida de outros ADCs contendo MMAE. Uma diminuição leve a moderada ou ausência de folículos ovarianos secundários e terciários foi observada em macacas cynomolgus fêmeas jovens em doses ≥3 mg/kg semanalmente por 4 semanas. Não foram observadas alterações nos folículos primordiais. Os efeitos nos folículos ovarianos secundários e terciários mostraram evidências de recuperação 6 semanas após o término da dosagem.

Não foram conduzidos estudos dedicados de segurança pré-clínica com enfortumabe vedotina em associação com pembrolizumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Padcev® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a enfortumabe vedotina ou a quaisquer dos excipientes presentes na sua formulação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações cutâneas
Reações adversas cutâneas graves, incluindo casos fatais de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET), ocorreram em pacientes tratados com Padcev®. SSJ e NET ocorreram predominantemente durante o primeiro curso de tratamento, mas podem ocorrer mais tarde.

Reações cutâneas ocorreram em 57% dos 793 pacientes tratados com Padcev® como agente único em estudos clínicos. Vinte e quatro por cento (24%) dos pacientes apresentaram erupção maculopapulosa e 33% apresentaram coceira. Reações cutâneas de grau 3 a 4 ocorreram em 14% dos pacientes, incluindo erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea ou erupção medicamentosa, erupção intertriginosa e flexural simétrica relacionada ao fármaco (SDRIFE), dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, e eritrodisestesia palmoplantar. O tempo médio até o início das reações cutâneas graves foi de 0,7 meses (variação de 0,1 a 8 meses) Entre os pacientes que apresentaram reação cutânea que levou à interrupção da dose e que posteriormente retomaram a administração de Padcev® (n=80); 22% dos pacientes que reiniciaram com a mesma dose e 24% dos pacientes que reiniciaram com uma dose reduzida apresentaram reações cutâneas graves recorrentes. As reações cutâneas levaram à descontinuação do Padcev® em 3,2% dos pacientes (ver item “Reações adversas”). Dos pacientes que apresentaram reação cutânea e tiveram dados de resolução (N = 366), 61% tiveram resolução completa, 24% tiveram melhora parcial e 15% não tiveram melhora no momento da última avaliação. Dos 39% dos pacientes com reações cutâneas residuais na última avaliação, 38% apresentaram reações cutâneas de Grau ≥2.

Quando Padcev® foi administrado em associação com pembrolizumabe, a incidência de reações cutâneas, incluindo eventos graves, ocorreu em uma taxa mais alta em comparação com Padcev® como um único agente. Reações cutâneas ocorreram em 70% (todos os graus) dos 564 pacientes tratados com Padcev® em combinação com pembrolizumabe para o tratamento de carcinoma localmente avançado ou mUC em estudos clínicos. A maioria das reações cutâneas que ocorreram com a terapia associada incluíram erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea macular e erupção cutânea papular. Reações cutâneas de Grau 3-4 ocorreram em 17% dos pacientes (Grau 3: 16%, Grau 4: 1%), incluindo erupção cutânea maculopapular, dermatite bolhosa, dermatite, dermatite esfoliativa, penfigoide, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular e erupção papular. Uma reação fatal de dermatite bolhosa ocorreu em um paciente (0,2%). O tempo médio até o início das reações cutâneas graves foi de 1,7 meses e variou de 0,1 a 17,2 meses. As reações cutâneas levaram à descontinuação do Padcev® em 6% dos pacientes (ver item "Reações Adversas")".

Dos pacientes que apresentaram reação cutânea e tiveram dados de resolução (N = 391), 59% tiveram resolução completa, 30% tiveram melhora parcial e 10% não tiveram melhora no momento da última avaliação. Dos 41% dos pacientes com reações cutâneas residuais na última avaliação, 27% apresentaram reações cutâneas de Grau ≥2.

Reações cutâneas ocorreram em 65% (todos os graus) dos 570 pacientes tratados com Padcev® em combinação com pembrolizumabe intravenoso para o tratamento de CBMI (câncer de bexiga músculo-invasivo) em estudos clínicos. A maioria das reações cutâneas observadas com a terapia combinada incluiu erupção (erupção cutânea) e erupção maculopapular. Reações cutâneas de Graus 3 a 4 ocorreram em 13% dos pacientes (Grau 3: 12%; Grau 4: 1,1%), incluindo erupção maculopapular, erupção, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite, dermatite esfoliativa generalizada, erupção cutânea tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda, dermatite bolhosa, eritema, erupção macular e erupção pruriginosa. Uma reação fatal de NET (necrólise epidérmica tóxica) ocorreu em 1 paciente (0,2%). O tempo mediano para o início das reações cutâneas graves foi de 0,6 mês (variação: 0,1 a 24 meses). As reações cutâneas levaram à descontinuação do Padcev® em 8% dos pacientes (vide item 9. Reações Adversas). Dos pacientes que apresentaram reação cutânea e possuíam dados de resolução disponíveis (n=367), 87% apresentaram resolução completa, e 13% apresentaram reações cutâneas residuais na última avaliação. Dos pacientes com reações cutâneas residuais na última avaliação, 31% (15/49) apresentavam reações cutâneas de Grau ≥ 2.

Monitore os pacientes de perto durante o tratamento de reações cutâneas. Considere o uso de corticosteroides tópicos e anti-histamínicos conforme indicação clínica.

Para reações cutâneas com piora de Grau 2, considere suspender Padcev® até Grau ≤1. Interrompa o Padcev® e encaminhe o paciente para tratamento com especialista se houver suspeita de SSJ, NET ou reações cutâneas graves (Grau 3). Descontinue Padcev® permanentemente em pacientes com SSJ ou NET confirmada; ou com reações cutâneas recorrentes de Grau 4 ou 3 (ver item “Posologia e modo de usar”).

Hiperglicemia
Hiperglicemia e cetoacidose diabética (CAD), incluindo eventos fatais, ocorreram em pacientes com e sem diabetes mellitus preexistente tratados com Padcev®.

Os pacientes com hemoglobina AlC basal ≥8% foram excluídos dos estudos clínicos.

Em estudos clínicos de Padcev® como agente único, 17% dos 793 pacientes tratados com Padcev® desenvolveram hiperglicemia de qualquer grau; 7% dos pacientes desenvolveram hiperglicemia de grau 3 a 4 (Grau 3: 6.6%, Grau 4: 0.8%). Eventos fatais de hiperglicemia e cetoacidose diabética ocorreram em um paciente cada (0,1%). A incidência de hiperglicemia de grau 3 a 4 aumentou consistentemente em pacientes com índice de massa corporal mais alto e em pacientes com AlC basal mais alta. Cinco por cento (5%) dos pacientes necessitaram de início de terapia com insulina para tratar a hiperglicemia. O tempo médio até o início da hiperglicemia foi de 0,5 meses (range: 0 a 20 meses). A hiperglicemia levou à suspensão de Padcev® em 0,6% dos pacientes (ver item "Reações Adversas")".

Dos pacientes que apresentaram hiperglicemia e tiveram dados de resolução (N = 106), 66% tiveram resolução completa, 19% tiveram melhora parcial e 15% não tiveram melhora no momento da última avaliação. Dos 34% dos pacientes com hiperglicemia residual na última avaliação, 64% apresentavam hiperglicemia de Grau ≥2.

Monitore cuidadosamente os níveis de glicose no sangue em pacientes com, ou em risco de, diabetes mellitus ou hiperglicemia. Se a glicose no sangue estiver alta (>250 mg/dL), interrompa Padcev® (ver item “Posologia e modo de usar”).

Pneumonite/Doença pulmonar intersticial (DPI)
Pneumonite/ Doença intersticial pulmonar (DPI), Pneumonite/DPI fatal grave ocorreu em pacientes tratados com Padcev®. Em estudos clínicos de Padcev® como agente único, 3% de 793 pacientes tratados com Padcev® apresentaram pneumonite/DIP de qualquer grau e 0,8% tiveram graus 3 a 4. O tempo até o início da pneumonite foi de 2,7 meses e variou de 0,6 a 6 meses.

A incidência de pneumonite/DIP, incluindo acontecimentos graves, ocorreu numa taxa mais elevada quando Padcev® foi administrado em combinação com pembrolizumabe em comparação com Padcev® como agente único. Quando Padcev® foi administrado em associação com pembrolizumabe para o tratamento de carcinoma localmente avançado ou mUC, 10% dos 564 pacientes do Estudo EV-302 tratados com terapia de associação apresentaram pneumonite/DIP de qualquer grau e 4% apresentaram um evento grave de pneumonite. Pneumonite/DIP fatal ocorreu em dois pacientes (0,4%). O tempo mediano para o início da pneumonite/DIP foi de 4 meses, variando de 0,3 a 26 meses.

Quando Padcev® foi administrado em combinação com pembrolizumabe intravenoso para o tratamento de CBMI, 7% dos 570 pacientes tratados com a terapia combinada apresentaram pneumonite/doença pulmonar intersticial (DPI) de qualquer grau, e 1,8% apresentaram eventos de Graus 3 a 4. O tempo mediano para o início de pneumonite/DPI de qualquer grau foi de 3,2 meses (variação: 0,7 a 13 meses).

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas indicativos de pneumonite/DIP, como hipóxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais em exames radiológicos. Avalie e exclua causas infecciosas, neoplásicas e outras para esses sinais e sintomas por meio de investigações apropriadas. Descontinue Padcev® em pacientes que desenvolverem pneumonite/DIP persistente ou recorrente de grau 2 e considere a redução da dose. Descontinue Padcev® permanentemente em todos os pacientes com pneumonite DII de grau 3 ou 4 (ver item "Posologia e modo de usar").

Neuropatia periférica
Neuropatia periférica ocorreu em 53% dos 793 pacientes tratados com Padcev® como agente único em estudos clínicos, incluindo 38% com neuropatia sensorial, 7% com fraqueza muscular e 7% com neuropatia motora, trinta porcento dos pacientes apresentaram reações de Grau 2 e 5% tiveram reações de grau 3 a 4. Neuropatia periférica ocorreu em pacientes tratados com Padcev® com ou sem neuropatia periférica preexistente. O tempo até o início da neuropatia periférica de Grau ≥2 variou de 0,1 a 20 meses (mediana de 4,9 meses). A neuropatia levou à descontinuação do tratamento em 7% dos pacientes (ver reações Adversas). Dos pacientes que apresentaram neuropatia que tiveram dados sobre resolução (N = 340), 14% tiveram resolução completa, 46% tiveram melhora parcial e 41% não tiveram melhora no momento de sua última avaliação. Dos 86% dos pacientes com neuropatia residual na última avaliação, 51% apresentavam neuropatia Grau ≥ 2 ou maior.

A incidência de neuropatia periférica ocorreu em uma taxa mais alta quando Padcev® foi administrado em combinação com pembrolizumabe comparado com Padcev® como agente único. Quando Padcev® foi administrado em combinação com pembrolizumabe para o tratamento de carcinoma localmente avançado ou mUC, 67% dos 564 pacientes tratados com terapia combinada apresentaram neuropatia periférica de qualquer grau, 36%

neuropatia de grau 2 e 7% neuropatia de grau 3. O tempo médio para o início da neuropatia periférica de Grau ≥:2 foi de 6 meses (intervalo: 0,3 a 25 meses) (ver Reações Adversas).

Dos pacientes que apresentaram neuropatia e tiveram dados de resolução (N = 373), 13% tiveram resolução completa, 42% tiveram melhora parcial e 46% não tiveram melhora no momento da última avaliação. Dos 87% dos pacientes com neuropatia residual na última avaliação, 45% apresentavam neuropatia de Grau ≥2.

Quando Padcev® foi administrado em combinação com pembrolizumabe intravenoso para o tratamento de CBMI, 42% dos 570 pacientes tratados com a terapia combinada apresentaram neuropatia periférica de qualquer grau, 14% apresentaram neuropatia de Grau 2 e 3% apresentaram neuropatia de Grau 3. O tempo mediano para o início da neuropatia periférica de Grau ≥ 2 foi de 4,9 meses (variação: 0,2 a 23 meses) (vide item 9. Reações Adversas). Dos pacientes que apresentaram neuropatia e possuíam dados de resolução disponíveis (n=239), 41% apresentaram resolução completa, e 59% dos pacientes apresentaram neuropatia residual na última avaliação. Dos pacientes com neuropatia residual na última avaliação, 30% (42/142) apresentavam neuropatia de Grau ≥ 2.

Monitore os pacientes quanto ao aparecimento ou piora dos sintomas de neuropatia periférica e considere a interrupção ou redução da dose de Padcev® em caso de neuropatia periférica. Descontinue Padcev® permanentemente em todos os pacientes que desenvolverem neuropatia periférica de Grau ≥3 (consultar item "Posologia e modo de usar").

Distúrbios oculares
Os distúrbios oculares foram relatados em 40% dos 384 pacientes tratados com Padcev® como agente único em estudos clínicos nos quais exames oftalmológicos estavam programados. A maioria destes eventos envolveu a córnea e incluiu eventos associados com olhos secos, como ceratite, visão turva, aumento da lacrimação, conjuntivite, deficiência de células-tronco límbicas e ceratopatia.

Os sintomas de olhos secos ocorreram em 30% dos pacientes, e visão turva ocorreu em 10% dos pacientes durante o tratamento com Padcev®. O tempo mediano até o início do distúrbio ocular sintomático foi 2,1 meses (variação: 0 a 22,4 meses). Monitore os pacientes quanto a distúrbios oculares. Considere o uso de colírio como medida profilática para profilaxia de olho seco e a realização de avaliação oftalmológica se os sintomas oculares ocorrerem ou não se resolverem. Considere o tratamento com esteroides oftálmicos tópicos, se indicado após um exame oftalmológico. Considere a interrupção da dose ou redução da dose de Padcev® em caso de distúrbios oculares sintomáticos.

Extravasamento no local da infusão
Reações de pele e tecidos moles secundárias ao extravasamento foram observadas após a administração de Padcev®. Dos 793 pacientes tratados com Padcev® como agente único em ensaios clínicos, 1,4% apresentaram reações cutâneas e de tecidos moles, incluindo 0,3% que apresentaram reações de grau 3 a 4. As reações podem ocorrer tardiamente. Eritema, edema, elevação da temperatura e piora da dor em 2 a 7 dias após o extravasamento e resolução em 1 a 4 semanas após o pico. Dois pacientes (0,3%) desenvolveram reações de extravasamento com celulite secundária, bolhas ou esfoliação. Certifique-se de que haja acesso venoso adequado antes de iniciar a administração de Padcev® e monitore a possibilidade de extravasamento durante a administração. Em caso de extravasamento, interrompa a infusão e monitore as reações adversas.

Toxicidade embriofetal
Com base no mecanismo de ação e achados em animais, Padcev® pode causar dano ao feto quando administrado em uma mulher grávida. Em estudos de reprodução animal, a administração de enfortumabe vedotina a ratas prenhas durante o período de organogênese causou toxicidade materna, letalidade embriofetal, malformações estruturais e anomalias esqueléticas em exposições maternas quase às exposições clínicas da dose humana recomendada de 1,25 mg/kg.

Aconselhe os pacientes sobre o potencial risco ao feto. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a utilizar contracepção efetiva durante o tratamento com Padcev® e durante pelo menos 2 meses após a última dose. Aconselhe os pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo a utilizar contracepção efetiva durante o tratamento com Padcev® e por pelo menos 4 meses após a última dose (vide itens “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”).

Populações Especiais
Vide itens “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gestação
Resumo do risco: com base no mecanismo de ação e achados em animais, Padcev® pode causar dano ao feto quando administrado em uma mulher grávida (vide item "Características farmacológicas"). Não há dados em humanos disponíveis sobre o uso de Padcev® em mulheres grávidas para demonstrar um risco associado à droga. Em um estudo de reprodução animal, a administração de enfortumabe vedotina a ratas prenhas durante a organogênese causou toxicidade materna, letalidade embriofetal, malformações estruturais e anomalias esqueléticas em exposições maternas semelhantes às exposições na dose humana recomendada de 1,25 mg/kg (vide "Dados em animais"). Aconselhe os pacientes sobre o potencial risco para o feto.

O risco histórico de defeitos congênitos maiores e aborto para a população indicada é desconhecido. Na população geral, o risco histórico estimado de defeitos congênitos graves e aborto em gravidezes clinicamente identificadas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

Dados em animais
Em um estudo piloto de desenvolvimento embriofetal realizado em ratos, a administração de enfortumabe vedotina nos dias 6 e 13 da gestação durante o período de organogênese resultou em uma perda completa da ninhada em todas as ratas prenhas na dose tóxica materna de 5 mg/kg (aproximadamente 3 vezes a exposição na dose humana recomendada). Uma dose de 2 mg/kg (semelhante à exposição na dose humana recomendada) resultou em toxicidade materna, letalidade embriofetal e malformações estruturais que incluíram gastrosquise, membro posterior com rotação deficiente, pata dianteira ausente, órgãos internos mal posicionados e arco cervical fundido. Além disso, foram observadas anomalias esqueléticas (assimétricas, fundidas, incompletamente ossificadas e esternébras deformadas, arco cervical deformado e ossificação unilateral do centro torácico) e diminuição do peso fetal.

Lactação
Não há dados sobre a presença de enfortumabe vedotina no leite humano, efeitos na criança que recebe aleitamento materno ou efeitos na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves em uma criança que recebe aleitamento materno, aconselhe as mulheres lactantes a não amamentarem durante o tratamento com Padcev® e por pelo menos 3 semanas após a última dose.

Mulheres e homens com Potencial Reprodutivo

Teste de gravidez
Verifique a presença de gravidez em mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento com Padcev® (vide item "Dados de segurança não-clínica").

Contracepção

Mulheres
Padcev® pode causar dano embriofetal quando administrado a mulheres grávidas (vide item "Dados de segurança não-clínica"). Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar contracepção efetiva durante o tratamento com Padcev® e durante pelo menos 2 meses após a última dose.

Homens
Aconselhe os pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar contracepção efetiva durante o tratamento com Padcev® e durante 4 meses após a última dose.

Infertilidade

Homens
Com base nos achados de estudos realizados em animais, Padcev® pode comprometer a fertilidade masculina (vide item "Dados de segurança não-clínica").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos com enfortumabe vedotina sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outras drogas em enfortumabe vedotina

Inibidores potentes tanto de P-gp quanto de CYP3A4.
O uso concomitante de inibidores potentes combinados de gp-P e CYP3A4 com PADCEV® pode aumentar a exposição ao MMAE não conjugado (vide item "Características farmacológicas"), o que pode aumentar a incidência ou gravidade de toxicidades Padcev®. Monitore atentamente os pacientes quanto a sinais de toxicidade quando Padcev® é administrado concomitantemente com inibidores potentes combinados de P-gp e CYP3A4.

Estudos de interação medicamentosa
Nenhum estudo clínico que tenha avaliado o potencial de interação medicamentosa do enfortumabe vedotina foi realizado.

Previsões do modelo de farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK):
Inibidor potentes de P-gp e CYP3A4: Prevê-se que o uso concomitante de enfortumabe vedotina com cetoconazol (um inibidor potente de P-gp e CYP3A4) aumente a Cmáx de MMAE não conjugado em 15% e a AUC em 38%.

Indutor potente de P-gp e CYP3A4: Prevê-se que o uso concomitante de enfortumabe vedotina com rifampicina (um indutor potente de P-gp e CYP3A4) diminua a Cmáx de MMAE não conjugado em 28% e a AUC em 53%.

Substratos sensíveis do CYP3A: Prevê-se que o uso concomitante de enfortumabe vedotina não afete a exposição a midazolam (um substrato sensível de CYP3A).

Estudos *In Vitro*
Sistemas de transportador: MMAE é um substrato de glicoproteína P (P-gp), porém não é um inibidor de P-gp.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Padcev® deve ser armazenado em geladeira (de 2 ºC a 8 ºC).
Padcev® apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Manter o frasco-ampola dentro de sua embalagem original. Não congelar. Não agitar.

Após a reconstituição, manter em geladeira entre 2 ºC e 8 ºC por 24 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: pó liofilizado branco a esbranquiçado estéril e sem conservantes para reconstituição para infusão intravenosa. Após reconstituído a solução deverá ser límpida a discretamente opalescente, de incolor a amarelo claro e sem partículas visíveis. Não utilizar se for observado material particulado ou descoloração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tabela 9. Posologia recomendada para terapia combinada com pembrolizumabe

Indicação	Posologia recomendada do enfortumabe vedotina	Duração da terapia
Carcinoma de bexiga músculo-invasivo (CBMI) - Neoadjuvante e adjuvante	enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg (até um máximo de 125 mg para pacientes ≥100 kg) administrado por infusão intravenosa durante 30 minutos nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.	Pacientes inelegíveis para cisplatina Neoadjuvante: 3 ciclos ou até a progressão da doença que impeça intenção curativa, cistectomia radical ou toxicidade inaceitável. Adjuvante: 6 ciclos ou até que a doença recorra ou toxicidade inaceitável.
		Pacientes elegíveis para cisplatina Neoadjuvante: 4 ciclos ou até a progressão da doença que impeça intenção curativa, cistectomia radical ou toxicidade inaceitável. Adjuvante: 5 ciclos ou até que a doença recorra ou toxicidade inaceitável.
Carcinoma urotelial localmente avançada ou metastático (mUC)	enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg (até um máximo de 125 mg para pacientes ≥100 kg) administrada como infusão intravenosa durante 30 minutos nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias.	Até que a doença avance ou toxicidade inaceitável.

Consulte as informações de prescrição de pembrolizumabe para obter as informações de dosagem recomendadas de pembrolizumabe.

Posologia recomendada para monoterapia

A dose recomendada de Padcev® como agente único 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.

Modificação de dose

Tabela 10. Modificações da dose

Reação adversa	Gravidade*	Modificações de dose*
Reações cutâneas (vide item "Advertências e Precauções")	Agravamento de reações cutâneas de Grau 2	Considere suspender até Grau ≤ 1.
	Reações cutâneas de Grau 3 (severas)	Suspenda até Grau ≤ 1, então reinicie o tratamento na mesma dose ou considere a redução de dose em um nível de dose.
	Suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspenda imediatamente, consulte um especialista para confirmar o diagnóstico. Caso não seja SJS/NET, verifique as reações cutâneas de Grau 2-4.

	SJS ou NET confirmada; reações cutâneas de Grau 4 ou Grau 3 recorrentes	Descontinue permanentemente
Hiperglicemia (vide item "Advertências e Precauções")	Glicemia > 250 mg/dL	Suspender até que a glicemia elevada tenha melhorado para ≤ 250 mg/dL, então reiniciar o tratamento na mesma dose.
Pneumonite/Doença pulmonar intersticial (DPI) (vide item "Advertências e Precauções")	Grau 2	Suspenda até Grau ≤1 em caso de pneumonite persistente ou recorrente de Grau 2, considere a redução da dose em um nível de dose.
	Grau ≥3	Descontinue permanentemente.
Neuropatia periférica (vide item "Advertências e Precauções")	Grau 2	Suspenda até Grau ≤ 1, então reinicie o tratamento no mesmo nível de dose (se for a primeira ocorrência). Em caso de recorrência, suspenda até Grau ≤ 1, então reinicie o tratamento reduzido em um nível de dose.
	Grau ≥3	Descontinue permanentemente.
Outras toxicidades não hematológicas (vide item "Reações Adversas")	Grau 3	Suspenda até Grau ≤ 1, então reinicie o tratamento na mesma dose ou considere redução de dose em um nível de dose.
	Grau 4	Descontinue permanentemente.
Toxicidades hematológicas (vide item "Reações Adversas")	Trombocitopenia de Grau 2 ou Grau 3	Suspenda até Grau ≤ 1, então reinicie o tratamento na mesma dose ou considere redução de dose em um nível de dose.
	Grau 4	Suspenda até Grau ≤ 1, então reduza a dose em um nível de dose ou descontinue o tratamento.

*Grau 1 é leve, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave e Grau 4 é potencialmente fatal.

Tabela 11. Cronograma recomendado para redução de dose

Esquema de redução de dose	Dose
Dose inicial	1,25 mg/kg até 125 mg
Primeira redução da dose	1,0 mg/kg até 100 mg
Segunda redução da dose	0,75 mg/kg até 75 mg
Terceira redução da dose	0,5 mg/kg até 50 mg

Instruções para preparação e administração

- Administre Padcev® apenas como uma infusão intravenosa.
- Padcev® é uma droga perigosa. Siga os procedimentos locais aplicáveis de manuseio e descarte.

Método de administração

Antes da administração, o frasco-ampola de Padcev® é reconstituído com água estéril para injeção. A solução reconstituída é subsequentemente diluída em uma bolsa de infusão intravenosa contendo solução injetável de dextrose estéril a 5%, solução injetável de cloreto de sódio estéril a 0,9% ou solução injetável de Ringer lactato estéril.

Incompatibilidade
Não administrar concomitantemente com outras drogas por meio do mesmo acesso de infusão.

Reconstituição em frasco-ampola de dose única
1) Seguir os procedimentos para manuseio e descarte adequados de medicamentos oncológicos.
2) Utilizar técnica asséptica adequada para reconstituição e preparação das soluções para administração.
3) Calcular a dose recomendada com base no peso do paciente para determinar o número e a concentração (20 mg ou 30 mg) de frascos-ampolas necessários.
4) Reconstituir cada frasco-ampola como segue e, se possível, direcionar o fluxo de água estéril para injeção ao longo das paredes do frasco e não diretamente no pó liofilizado:
   a) Frasco-ampola de 20 mg: Adicionar 2,3 mL de água estéril para injeção, resultando em enfortumabe vedotina 10 mg/mL.
   b) Frasco-ampola de 30 mg: Adicionar 3,3 mL de água estéril para injeção, resultando em enfortumabe vedotina 10 mg/mL.
5) Girar lentamente cada frasco até que o conteúdo esteja completamente dissolvido. Deixar o(s) frasco(s) reconstituído(s) descansar/sem manuseio por no mínimo 1 minuto até que as bolhas tenham desaparecido. NÃO AGITAR O FRASCO. Não exponha à luz solar direta.
6) Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o frasco permitirem. A solução reconstituída deverá ser límpida a discretamente opalescente, incolor a amarelo claro e sem partículas visíveis. Descartar qualquer frasco com partículas visíveis ou descoloração.
7) Com base na quantidade calculada da dose, a solução reconstituída do(s) frasco(s) deverá ser adicionada imediatamente à bolsa de infusão. Este produto não contém conservante. Se não utilizados imediatamente, os frascos reconstituídos poderão ser armazenados por até 24 horas em refrigeração de 2 ºC a 8 °C. NÃO CONGELE. Descartar frascos não utilizados com solução reconstituída após o período de armazenamento recomendado.

Diluição na bolsa de infusão
8) Retirar a quantidade calculada de dose da solução reconstituída do(s) frasco(s) ampola (s) e transferir para uma bolsa de infusão.
9) Diluir enfortumabe vedotina com solução injetável de dextrose a 5%, solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% ou solução injetável de ringer lactato. O tamanho da bolsa de infusão deverá permitir diluente suficiente para atingir uma concentração final de 0,3 mg/mL a 4 mg/mL de enfortumabe vedotina.
10) Misturar a solução diluída por inversão suave da bolsa. NÃO AGITAR A BOLSA. Não exponha à luz solar direta.
11) Inspecionar visualmente a bolsa de infusão quanto à presença de qualquer material particulado ou descoloração antes do uso. A solução reconstituída deverá ser límpida a discretamente opalescente, incolor a amarelo claro e sem partículas visíveis. NÃO UTILIZAR a bolsa de infusão se for observado material particulado ou descoloração.
12) Descartar qualquer porção não utilizada restante nos frascos-ampola de dose única.

Administração
13) Administrar imediatamente a infusão por 30 minutos por um acesso intravenoso.
14) Se a infusão não for administrada imediatamente, a bolsa de infusão preparada não deverá ser armazenada por mais que 16 horas sob refrigeração de 2 °C a 8 °C. NÃO CONGELAR.

NÃO administrar como uma injeção intravenosa ou em bolus.

NÃO misture ou administre Padcev® como uma infusão com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas graves são descritas em outras partes da bula:
- Reações cutâneas (vide item 5. Advertências e Precauções)

- Hiperglicemia (vide item 5. Advertências e Precauções)
- Pneumonite (vide item 5. Advertências e Precauções)
- Neuropatia periférica (vide item 5. Advertências e Precauções)
- Distúrbios oculares (vide item 5. Advertências e Precauções)
- Extravasamento no local da infusão (vide item 5. Advertências e Precauções)

Dados de estudos clínicos
Uma vez que os estudos clínicos são realizados em condições amplamente variadas, as frequências de reações adversas observadas em estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às frequências em estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A população de segurança agrupada descrita na item "Advertências e precauções" reflete a exposição a Padcev® administrado na forma de agente único na dose de 1,25 mg/kg em 793 pacientes nos estudos clínicos EV-301, EV-201, EV-203, EV-103, EV -101 e EV-102. Distúrbios oculares refletem 384 pacientes no EV-201, EV-101 e EV-102. Além disso, alguns subitens em "Advertências e precauções" descrevem as reações adversas observadas com a exposição a Padcev® em associação com pembrolizumabe a 1,25 mg/kg em 564 pacientes nos estudos EV-302 e EV-103. Desses 793 pacientes que receberam Padcev® como agente único, 38% foram expostos por ≥6 meses e 14% foram expostos por ≥12 meses. Nesta população agrupada, as reações adversas mais frequentes (≥20%), incluindo anormalidades laboratoriais, foram erupção cutânea, elevação da aspartato aminotransferase, elevação da glicemia, elevação da creatinina, fadiga, neuropatia periférica, linfócitos reduzidos, alopecia, diminuição do apetite, redução da hemoglobina, diarreia, redução do sódio, náuseas, prurido, fosfato reduzido, disgeusia, elevação da alanina aminotransferase, anemia, redução da albumina, redução de neutrófilos, elevação de ácido úrico, elevação de lipase, redução de plaquetas, redução de peso e pele seca.

Entre 564 pacientes que receberam Padcev® em combinação com pembrolizumabe, a exposição ao Padcev® foi de 59% por >6 meses e 24% por ≥12 meses. Nesta população agrupada, as reações adversas mais comuns (> 20%), incluindo anomalias laboratoriais, foram aumento da aspartato aminotransferase, aumento de creatinina, erupção cutânea, aumento de glicose, neuropatia periférica, aumento da lipase, diminuição de linfócitos, aumento da alanina aminotransferase, diminuição de hemoglobina, fadiga, diminuição de sódio, diminuição de fosfato, diminuição de albumina, prurido, diarreia, alopecia, diminuição do peso, diminuição do apetite, aumento de urato, diminuição dos neutrófilos, náuseas, diminuição de potássio, constipação, disgeusia, anemia, aumento de potássio, infecção do trato urinário e diminuição das plaquetas.

Os dados descritos nas seções a seguir refletem a exposição ao Padcev® como agente único de um estudo aberto e randomizado (EV-301); e da Coorte 1 e Coorte 2 de um estudo de duas coortes aberto de braço único (EV-201). Os pacientes receberam Padcev® na dose de 1,25 mg/kg até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os dados descritos na seção a seguir também refletem a exposição a Padcev® em associação com pembrolizumabe do estudo EV-302 e da coorte de escalonamento de dose, Coorte A e Coorte K do EV-103. Os pacientes receberam Padcev® 1,25 mg/kg em associação com pembrolizumabe até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático anteriormente tratado

Estudo clínico EV-301

A segurança de Padcev® foi avaliada como agente único no estudo EV-301 em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (n=296) que receberam pelo menos uma dose de Padcev® na dose de 1,25 mg/kg e que haviam sido tratados anteriormente com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e uma quimioterapia baseada em platina *(vide item "Resultados de eficácia")*. Os exames oftalmológicos de rotina não foram realizados no estudo EV-301. A duração mediana da exposição ao Padcev® foi de 5 meses (intervalo: 0,5 a 19,4 meses).

Reações adversas graves ocorreram em 47% dos pacientes tratados com Padcev®. As reações adversas graves mais frequentes (≥2%) 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/DIP e abscesso pélvico (0,3% cada).

As reações adversas que levaram à descontinuação ocorreram em 17% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes (≥2%) que levaram à descontinuação foram neuropatia periférica (5%) e erupção cutânea (4%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose ocorreram em 61% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes (≥4%) que levaram à interrupção da dose foram neuropatia periférica (23%), erupção cutânea (11%) e fadiga (9%).

As reações adversas que levaram à redução da dose ocorreram em 34% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes (≥2%) que levaram à redução da dose foram neuropatia periférica (10%), erupção cutânea (8%), apetite reduzido (3%) e fadiga (3%).

A Tabela 12 resume as reações adversas mais frequentes (≥15%) no estudo EV-301.

Tabela 12. Reações adversas (≥15%) em pacientes tratados com Padcev® no EV-301

Reação adversa	Padcev® n=296		Quimioterapia n=291	
	Todos os graus %	Graus 3-4 %	Todos os graus %	Graus 3-4 %
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo				
Erupção[1]	54	14	20	0,3
Alopecia	47	0	38	0
Prurido	34	2	7	0
Pele seca	17	0	4	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Fadiga[2]	50	9	40	7
Pirexia[3]	22	2	14	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica[4]	50	5	34	3
Disgeusia[5]	26	0	8	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Apetite diminuído	41	5	27	2
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia[6]	35	4	23	2
Náuseas	30	1	25	2
Obstipação	28	1	25	2
Dor abdominal[7]	20	1	14	3
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo				
Dor musculoesquelética[8]	25	2	35	5
Distúrbios Oculares				
Olhos secos[9]	24	0,7	6	0,3
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Anemia	20	6	30	12
Infecções e infestações				
Infecção do trato urinário[10]	17	6	13	3
Distúrbios vasculares				
Hemorragia[11]	17	3	13	2
Investigações				
Redução do peso	16	0,3	7	0

[1]Inclui: bolha, bolha de sangue, conjuntivite, dermatite, dermatite bolhosa, erupção causada por medicamento, eczema, eritema, eritema multiforme, erupção cutânea esfoliativa, intertrigo, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, prurido, erupção cutânea vesicular, irritação da pele, esfoliação da pele, estomatite.
[2]Inclui: fadiga, astenia
[3]Inclui: pirexia, hipertermia, hiperpirexia, aumento da temperatura corporal
[4]Inclui: sensação de queimação, polineuropatia desmielinizante, disestesia, hipoestesia, fraqueza muscular, neuralgia, neuropatia periférica, neurotoxicidade, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensório-motora periférica, paralisia do nervo fibular, neuropatia sensorial periférica, distúrbio da marcha, polineuropatia, perda sensorial
[5]Inclui: Disgeusia, ageusia, hipogeusia
[6]Inclui: diarreia, colite, enterocolite
[7]Inclui: dor abdominal, dor na porção superior do abdômen, dor na porção inferior do abdômen, desconforto abdominal, dor hepática, sensibilidade abdominal, dor gastrointestinal
[8]Inclui: mialgia, artralgia, dor nas costas, dor nos ossos, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, artrite, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca, dor musculoesquelética torácica, dor na coluna, rigidez musculoesquelética, desconforto musculoesquelético

[9]Inclui: blefarite, conjuntivite, olhos secos, irritação ocular, ceratite, ceratopatia, lacrimação aumentada, disfunção da glândula de Meibomius, desconforto ocular, ceratite pontilhada
[10]Inclui: infecção do trato urinário, infecção bacteriana do trato urinário, infecção enterocócica do trato urinário, infecção estreptocócica do trato urinário, infecção do trato urinário por escherichia, pielonefrite aguda, pielonefrite por escherichia, infecção fúngica do trato urinário, cistite, infecção estafilocócica do trato urinário, infecção do trato urinário pseudomonal
[11]Inclui: hematúria, hemorragia retal, hemorragia gastrointestinal, epistaxe, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia tumoral, hemoptise, hemorragia vaginal, hemorragia anal, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia uretral, hemorragia no local de infusão, hemorragia conjuntival, ascite hemorrágica, hemorragia hemorroidária

As reações adversas clinicamente relevantes (<15%) incluem vômito (14%), aspartato aminotransferase elevada (12%),
hiperglicemia (10%), alanina aminotransferase elevada (9%), pneumonite/DIP (3%) e extravasamento no local da infusão (0,7%).

Tabela 13. Anormalidades laboratoriais selecionadas relatadas em ≥15% (Graus 2 a 4) ou ≥5% (Graus 3 a 4) dos pacientes tratados com Padcev® no EV-301

Anormalidades laboratoriais	Padcev®[1]		Quimioterapia[1]	
	Graus 2 a 4 %	Graus 3-4 %	Graus 2 a 4 %	Graus 3-4 %
Hematologia				
Linfócitos reduzidos	41	14	34	18
Hemoglobina diminuída	28	4	42	14
Neutrófilos diminuídos	27	12	25	17
Química				
Fosfato reduzido	39	8	24	6
Glicemia elevada (sem jejum)	33	9	27	6
Creatinina aumentada	18	2	13	0
Potássio reduzido	16	2	7	3
Lipase aumentada	13	8	7	4
Sódio reduzido	8	8	5	5

[1]O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 262 a 287, com base no número de pacientes que apresentavam um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento**.**

Estudo clínico EV-201, Coorte 1
A segurança de Padcev® foi avaliada como agente único no estudo EV-201 em pacientes (n=125) com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que haviam sido tratados anteriormente com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e uma quimioterapia baseada em platina *(vide item "Resultados de eficácia").* Os pacientes receberam Padcev® na dose de 1,25 mg/kg nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A duração mediana da exposição ao Padcev® foi de 4,6 meses (intervalo: 0,5-15,6).

Reações adversas graves ocorreram em 46% dos pacientes tratados com Padcev®. As reações adversas graves mais frequentes (≥3%) foram infecção do trato urinário (6%), celulite (5%), neutropenia febril (4%), diarreia (4%), sepse (3%), lesão renal aguda (3%), dispneia (3%), e erupção cutânea (3%). As reações adversas fatais ocorreram em 3,2% dos pacientes, incluindo insuficiência respiratória aguda, pneumonia por aspiração, distúrbio cardíaco, sepse e pneumonite/DIP (0,8% cada).

As reações adversas que levaram à descontinuação ocorreram em 16% dos pacientes; a reação adversa mais frequente que levou à descontinuação foi neuropatia periférica (6%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose ocorreram em 64% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose foram neuropatia periférica (18%), erupção cutânea (9%) e fadiga (6%).

As reações adversas que levaram à redução da dose ocorreram em 34% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes que levaram à redução da dose foram neuropatia periférica (12%), erupção cutânea (6%) e fadiga (4%).

A tabela 14 resume todas as reações adversas de todos os graus e de grau 3 a 4 relatadas em pacientes da Coorte 1 do EV-201.

Tabela 14. Reações adversas relatadas em ≥15% (todos os graus) ou ≥5% (graus 3 a 4) dos pacientes tratados com Padcev® na Coorte 1 do EV-201

Reação adversa	Padcev® n=125	
	Todos os graus %	Graus 3-4 %
Qualquer	100	73
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Fadiga[1]	56	6
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica[2]	56	4
Disgeusia	42	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Apetite diminuído	52	2
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo		
Erupção[3]	52	13
Alopecia	50	0
Pele seca	26	0
Prurido[4]	26	2
Distúrbios gastrointestinais		
Náuseas	45	3
Diarreia[5]	42	6
Vômitos	18	2
Distúrbios oculares		
Olhos secos[6]	40	0

[1]Inclui: astenia e fadiga
[2]Inclui: hipoestesia, distúrbios da marcha, fraqueza muscular, neuralgia, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica e neuropatia sensório-motora periférica.
[3]Inclui: dermatite acneiforme, dermatite bolhosa, dermatite de contato, dermatite esfoliativa, erupção medicamentosa, eritema, eritema multiforme, erupção cutânea esfoliativa, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea vesicular, esfoliação da pele, dermatite de estase e exantema simétrico intertriginoso e flexural relacionado ao medicamento (SDRIFE) e urticária.
[4]Inclui: prurido e prurido generalizado
[5]Inclui: colite, diarreia e enterocolite
[6]Inclui: blefarite, conjuntivite, olhos secos, irritação ocular, ceratite, ceratopatia, lacrimação aumentada, eficiência de células-tronco límbicas, disfunção da glândula de Meibomius, desconforto ocular, ceratite pontilhada, tempo de ruptura do filme lacrimal reduzido.

As reações adversas clinicamente relevantes (<15%) incluem herpes zóster (3%), pneumonite/DIP (2%) e extravasamento no local da infusão (2%).

Tabela 15. Anormalidades laboratoriais selecionadas relatadas em ≥15% (graus 2 a 4) ou ≥5% (graus 3 a 4) dos pacientes tratados com Padcev® na coorte 1 do EV-201

Anormalidades laboratoriais	Padcev®	
	Graus 2 a 4[1] %	Graus 3 a 4[1] %
Hematologia		
Hemoglobina diminuída	34	10
Linfócitos reduzidos	32	10
Neutrófilos diminuídos	14	5
Química		
Fosfato reduzido	34	10
Glicemia elevada (sem jejum)	27	8
Creatinina aumentada	20	2
Potássio reduzido	19[2]	1
Lipase aumentada	14	9
Sódio reduzido	8	8
Ácido úrico elevado	7	7

[1]O denominador de cada parâmetro laboratorial é baseado no número de pacientes que apresentavam um valor laboratorial basal e pós-tratamento disponível para 121 ou 122 pacientes.
[2]Inclui Grau 1 (potássio em 3,0-3,5 mmol/L) – Grau 4.

Estudo clínico EV-201, Coorte 2
A segurança de Padcev® foi avaliada como agente único na Coorte 2 do estudo EV-201 em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (n=89) que receberam pelo menos uma dose de Padcev® na dose de 1,25 mg/kg e que haviam sido tratados anteriormente com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e não foram elegíveis para quimioterapia baseada em cisplatina. A duração mediana da exposição foi de 5,98 meses (intervalo: 0,3 a 24,6 meses).

Reações adversas graves ocorreram em 39% dos pacientes tratados com Padcev®. As reações adversas graves mais frequentes (≥3%) foram pneumonia, sepse e diarreia (5% cada). As reações adversas fatais ocorreram em 8% dos pacientes, incluindo lesão renal aguda (2,2%), acidose metabólica, sepse, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia e pneumonite/DIP (1,1% cada).

As reações adversas que levaram à descontinuação ocorreram em 20% dos pacientes; a reação adversa mais frequente (≥2%) que levou à descontinuação foi neuropatia periférica (7%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose ocorreram em 60% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes (≥3%) que levaram à interrupção da dose foram neuropatia periférica (19%), erupção cutânea (9%), fadiga (8%), diarreia (5%), aspartato aminotransferase elevada (3%) e hiperglicemia (3%).

As reações adversas que levaram à redução da dose ocorreram em 49% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes (≥3%) que levaram à redução da dose foram neuropatia periférica (19%), erupção cutânea (11%) e fadiga (7%).

A tabela 16 resume todas as reações adversas de todos os graus e de grau 3 a 4 relatadas em pacientes da Coorte 2 do EV-201.

Tabela 16. Reações adversas ≥15% (todos os graus) ou ≥5% (graus 3 a 4) em pacientes tratados com Padcev® na Coorte 2 do EV-201

Reação adversa	Padcev® n=89	
	Todos os graus (%)	Graus 3-4 (%)
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo		
Erupção[1]	66	17
Alopecia	53	0
Prurido	35	3
Pele seca	19	1
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica[2]	58	8
Disgeusia[3]	29	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Fadiga[4]	48	11
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Apetite diminuído	40	6
Hiperglicemia	16	9
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Anemia	38	11
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia[5]	36	8
Náuseas	30	1
Investigações		
Redução do peso	35	1
Distúrbios oculares		
Olhos secos[6]	30	0

[1]Inclui: bolha, conjuntivite, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa generalizada, eczema, eritema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea vesicular, esfoliação da pele, estomatite.
[2]Inclui: polineuropatia desmielinizante, distúrbio da marcha, hipoestesia, disfunção motora, atrofia muscular, fraqueza muscular, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensório-motora periférica, paralisia do nervo fibular, neuropatia sensorial periférica
[3]Inclui: Disgeusia, ageusia, hipogeusia
[4]Inclui: fadiga, astenia
[5]Inclui: diarreia, colite, enterocolite
[6]Inclui: blefarite, conjuntivite, olhos secos, irritação ocular, ceratite, ceratopatia, lacrimação aumentada, eficiência de células-tronco límbicas, disfunção da glândula de Meibomius, desconforto ocular, ceratite pontilhada, tempo de ruptura do filme lacrimal reduzido

As reações adversas clinicamente relevantes (<15%) incluem vômito (13%), aspartato aminotransferase elevada (12%), lípase elevada (11%), alanina aminotransferase elevada (10%), pneumonite/DIP (4%) e extravasamento no local da infusão (1%).

Tabela 17. Anormalidades laboratoriais selecionadas relatadas em ≥15% (graus 2 a 4) ou ≥5% (graus 3 a 4) dos pacientes tratados com Padcev® na coorte 2 do EV-201

Anormalidades laboratoriais	Padcev® N=88[1]	
	Graus 2 a 4[1] %	Graus 3 a 4[1] %
Hematologia		
Linfócitos reduzidos	43	15
Hemoglobina diminuída	34	5
Neutrófilos diminuídos	20	9
Química		
Glicemia elevada (sem jejum)	36	13
Fosfato reduzido	25	7
Creatinina aumentada	23	3
Lipase aumentada	18	11
Ácido úrico elevado	9	9
Potássio elevado	8	6
Sódio reduzido	7	7

[1]Baseado no número de pacientes que apresentavam um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático previamente não tratado

Estudo Clínico EV -302

A segurança de Padcev® foi avaliada em associação com pembrolizumabe em um estudo aberto, randomizado e multicêntrico (EV- 302) em 440 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que receberam pelo menos uma dose de Padcev® 1,25 mg/kg e pembrolizumabe. A duração mediana da exposição global foi de 9,4 meses (intervalo: 0,3 a 31,9 meses). A duração mediana da exposição ao Padcev® foi de 7 meses (intervalo: 0,3 a 31,9 meses).

Ocorreram reações adversas graves em 50% dos pacientes tratados com Padcev® em associação com pembrolizumabe.

As reações adversas graves mais comuns (≥2%) foram erupção cutânea (6%), insuficiência renal aguda (5%), pneumonite/DPI (4,5%), infecção urinária (3,6%), diarreia (3,2%), pneumonia (2,3%), febre (2%) e hiperglicemia (2%).

As reações adversas que levaram à óbito ocorreram em 3,9% dos pacientes tratados com a combinação de Padcev® com pembrolizumabe incluindo insuficiência respiratória aguda (0,7%), pneumonia (0,5%) e pneumonite/DIP (0,2%).

As reações adversas que levaram à descontinuação do Padcev® ocorreram em 35% dos pacientes.

As reações adversas mais comuns (≥2%) que levaram à descontinuação de Padcev® foram neuropatia periférica (15%), erupção cutânea (4,1%) e pneumonite/DIP (2,3%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose de Padcev® ocorreram em 73% dos pacientes.

As reações adversas mais comuns (≥2%) que levaram à interrupção da dose de Padcev® foram neuropatia periférica (22%), erupção cutânea (16%), COVID-19 (10%), diarreia (5%), pneumonite/DIP (4,8%), fadiga (3,9%), hiperglicemia (3,6%), aumento da alanina aminotransferase (3%) e prurido (2,5%).

As reações adversas que levaram à redução da dose de Padcev® ocorreram em 42% dos pacientes. As reações adversas mais comuns (≥2%) que levaram à redução da dose de Padcev® foram erupção cutânea (16%), neuropatia periférica (13%) e fadiga (2,7%).

A Tabela 18 resume as reações adversas mais comuns (≥15%) no EV-302.

Tabela 18. Reações adversas ≥15% (todos os graus) em pacientes tratados com Padcev® em associação com pembrolizumabe no EV-302

Reação adversa	Padcev® em associação com pembrolizumabe n=440		Quimioterapia n=433	
	Todos os graus %	Grau 3-4 %	Todos os graus %	Grau 3-4 %
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo				
Erupção cutânea[1]	68	15	15	0
Prurido	41	1,1	7	0
Alopecia	35	0,5	8	0,2
Pele seca	17	0,2	1	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Fadiga[2]	51	6	57	7
Pirexia	18	0,7	16	1,2
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica[3]	67	8	14	0
Disgeusia	21	0	9	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Diminuição do apetite	33	1,8	26	1,8
Distúrbios gastrointestinais				
Diarréia	38	4,5	16	1,4
Náusea	26	1,6	41	2,8
Constipação	26	0	34	0,7
Investigações				
Perda de peso	33	3,6	9	0,2
Desordens oculares				
Olho seco[4]	24	0	2,1	0
Infecção do trato urinário	21	5	19	8

[1]Inclui: bolha, conjuntivite, dermatite, dermatite bolhosa, dermatite de contato, dermatite esfoliativa generalizada, erupção medicamentosa, eritema, eczema, eritema multiforme, erupção cutânea esfoliativa, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, penfigoide, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular,
erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea vesicular, irritação cutânea, esfoliação cutânea, dermatite de estase, estomatite
[2]Inclui: fadiga e astenia.
[3]Inclui: disestesia, hipoestesia, fraqueza muscular, neuralgia, neurotoxicidade, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensório-motora periférica, neuropatia sensorial periférica, paralisia do nervo fibular, distúrbio da marcha, sensação de queimação na pele
[4]Inclui: olho seco, lacrimação aumentada, conjuntivite, blefarite, irritação ocular, ceratite, conjuntivite alérgica, disfunção da glândula de Meibomius, ceratite pontilhada, desconforto ocular

As reações adversas clinicamente relevantes (<15%) incluem vômitos (12%), pneumonitis/DPI (10%), hipotiroidismo (10%), visão turva (6%), extravasamento no local de perfusão (2%) e miosite (0,5%).

Tabela 19. Anormalidades laboratoriais selecionadas relatadas em ≥15% (todos os graus) dos pacientes tratados com Padcev® em combinação com pembrolizumabe no EV-302

Anormalidade laboratorial	Padcev® em associação com pembrolizumabe		Quimioterapia	
	Todos os graus[1] %	Grau 3-4[1] %	Todos os graus[1] %	Grau 3-4[1] %
Química				
Aumento de Aspartato aminotransferase	75	5	39	3
Aumento da creatinina	71	3	68	3
Aumento da glicose	66	14	54	5
Aumento de Alanina aminotransferase	59	5	49	3
Diminuição de sódio	46	13	47	13
Diminuição de fosfato	44	9	36	9
Diminuição de albumina	39	2	35	0,5
Diminuição de potássio	26	5	16	3
Aumento de potássio	24	1	36	4
Aumento de cálcio	21	1	14	0,2
Hematologia				
Diminuição de linfócitos	58	15	59	17
Dimunição de hemoglobinas	53	7	89	33
Diminuição de neutrofilos	30	9	80	50

[1]O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 407 a 439 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Pacientes inelegíveis para cisplatina, não tratados anteriormente, com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático

Estudo Clínico EV-103

A segurança de Padcev® foi avaliada em associação com pembrolizumabe no EV-103 em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que não eram elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina e receberam pelo menos uma dose de Padcev® 1,25 mg/kg e pembrolizumabe. A duração mediana da exposição ao Padcev® foi de 6,9 meses (intervalo: 0,6 a 32,9 meses).

Reações adversas graves ocorreram em 50% dos pacientes. As reações adversas graves mais comuns (≥2%) foram anemia (3%) e diarreia (3%).

As reações adversas que levaram à descontinuação de Padcev®, pembrolizumabe ou ambos ocorreram em 49% dos pacientes; 22% apenas Padcev®, 20% apenas pembrolizumabe e 12% ambos. As reações adversas mais comuns (≥2%) que levaram à descontinuação de Padcev®, pembrolizumabe ou a associação foram neuropatia sensorial periférica (14%), pneumonite/DPI (5%), erupção cutânea maculopapular (5 %), miastenia gravis (3%) e neuropatia motora periférica (3%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose de Padcev®, pembrolizumabe ou ambos ocorreram em 80% dos pacientes; 39% apenas Padcev®, 37% apenas pembrolizumabe e 50% ambos. As reações adversas mais comuns (≥2%) que levaram à interrupção da dose de Padcev®, pembrolizumabe ou a associação foram neuropatia sensorial periférica (23%), erupção cutânea maculopapular (12%), fadiga (7%), aumento da lipase (7 %), neutropenia (7%), diarreia (6%), pneumonite/DPI (6%), anemia (3%), aumento da alanina aminotransferase (3%), dermatite bolhosa (3%), hiperglicemia (3%), neuropatia (3%) e neuropatia sensório-motora periférica (3%).

As reações adversas que levaram à redução da dose de Padcev® ocorreram em 46% dos pacientes. As reações adversas mais comuns (≥2%) que levaram à redução da dose de Padcev® foram neuropatia sensorial periférica (14%), erupção maculopapular (8%), neutropenia (5%), fadiga (5%) e diarreia (4 %).

A Tabela 20 resume as reações adversas mais comuns (≥15%) no EV-103.

Tabela 20. Reações Adversas ≥15% (Todos os Graus) ou ≥5% (Grau 3-4) em pacientes tratados com Padcev® em associação com pembrolizumabe no EV-103

Reação Adversa	Padcev® em associação com pembrolizumabe n=121	
	Todos os Graus %	Grau 3-4 %
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Erupção cutânea[1]	71	21
Alopecia	51	0
Prurido	40	3
Pele seca	21	0,8
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Fadiga	60	11
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica[2]	53	5
Disgeusia	35	0
Investigações		
Peso reduzido	48	5
Aspartato aminotransferase aumentada	15	2
Lipase aumentada	15	12
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	45	7
Náusea	36	0,8
Vômito	19	0,8
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Apetite reduzido	38	0,8
Hiperglicemia	18	12
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Anemia	30	15
Neutropenia	12	9
Distúrbios oculares		
Olho seco	24	0

[1] Inclui: bolhas, conjuntivite, dermatite, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa generalizada, eritema, eritema multiforme, erupção cutânea esfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, penfigóide, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção papular, erupção pruriginosa, erupção cutânea vesicular, esfoliação da pele, estomatite

[2] Inclui: disestesia, hipoestesia, fraqueza muscular, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensório-motora periférica, neuropatia sensitiva periférica, distúrbio da marcha

As reações adversas clinicamente relevantes (<15%) incluem aumento da alanina aminotransferase (14%), hipotireoidismo (11%), pneumonite/DPI (10%), miastenia grave (2%), miosite (3%), contagem de neutrófilos diminuída (3%) e extravasamento no local de infusão (0,8%).

Enfortumabe vedotina em combinação com pembrolizumabe

Carcinoma de bexiga músculo-invasivo

A segurança do enfortumabe vedotina foi avaliada em combinação com pembrolizumabe em 570 pacientes que receberam pelo menos uma dose de enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg em combinação com pembrolizumabe em dois estudos de fase 3 (EV-303 e EV-304).

Entre os 570 pacientes que receberam Padcev® em combinação com pembrolizumabe intravenoso para o tratamento de CBMI, as reações adversas mais comuns (≥20%), incluindo anormalidades laboratoriais, foram diminuição da hemoglobina; aumento da aspartato aminotransferase; aumento da alanina aminotransferase; erupção; aumento da creatinina; diminuição dos linfócitos; fadiga; prurido; diminuição do sódio; neuropatia periférica; aumento do potássio; diarreia; alopecia; disgeusia; diminuição do apetite; náusea; constipação; infecção do trato urinário; olho seco; aumento da glicose; diminuição do peso; diminuição do potássio; hiperglicemia; diminuição do fosfato; e diminuição dos neutrófilos.

As reações adversas ocorridas em pacientes com CBMI recebendo enfortumabe vedotina em combinação com pembrolizumabe foram geralmente semelhantes às ocorridas em pacientes com enfortumabe vedotina localmente avançado ou com mUC recebendo enfortumabe vedotina em combinação com pembrolizumabe.

Eventos adversos ocorreram em 61,8% dos pacientes; as reações adversas graves mais comuns (≥1%) foram pneumonite (1,9%), diarreia (1,8%) e erupção cutânea (1,1%).

A descontinuação do enfortumabe vedotina ocorreu em 34,2% dos pacientes; as reações adversas mais comuns (≥2%) que levaram à descontinuação foram neuropatia periférica (3,2%) e neuropatia sensorial periférica (2,5%).

A interrupção da dose de enfortumabe vedotina ocorreu em 46,7% dos pacientes; as reações adversas mais comuns (≥2%) que levaram à interrupção da dose foram diarreia (4,2%), neutropenia (4,0%), alanina aminotransferase aumentada (3,7%), erupção cutânea maculo-papulosa (3,5%), erupção cutânea (3,2%) e hiperglicemia (3,0%).

A redução de dose de enfortumabe vedotina ocorreu em 17,2% dos pacientes; as reações adversas mais comuns (≥2%) que levaram à redução da dose foram erupção cutânea (3,3%), erupção maculopapular (3,0%) e prurido (2,1%).

Resumo tabelado das reações adversas
As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas nesta seção por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito comuns (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raro (<1/10.000); não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 21. Reações adversas, enfortumabe vedotina, em combinação com pembrolizumabe para o tratamento de CBMI

SOC	**Termo preferido[a]**	**enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg com pembrolizumabe[b] (n=570)**			
		Qualquer grau		**Grau ≥3**	
		n (%)	**Frequência**	**n (%)**	**Frequência**
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Anemia	177 (31,1)	Muito comum	41 (7,2)	Comum
	Neutropenia	75 (13,2)	Muito comum	40 (7,0)	Comum
	Neutropenia febril	2 (0,4)	Incomum	2 (0,4)	Incomum
	Contagem de neutrófilos diminuída	0	-	0	-
Distúrbios endócrinos	Hipotireoidismo	72 (12,6)	Muito comum	3 (0,5)	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Pneumonite	30 (5,3)	Comum	8 (1,4)	Comum
	Doença pulmonar intersticial	1 (0,2)	Incomum	0	-
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	194 (34,0)	Muito comum	16 (2,8)	Comum
	Vômito	69 (12,1)	Muito comum	2 (0,4)	Incomum
	Náusea	157 (27,5)	Muito comum	6 (1,1)	Comum

SOC	Termo preferido[a]	enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg com pembrolizumabe[b] (n=570)			
		Qualquer grau		Grau ≥3	
		n (%)	Frequência	n (%)	Frequência
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga	165 (28,9)	Muito comum	10 (1,8)	Comum
	Extravasamento do local de infusão	3 (0,5)	Incomum	0	-
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia	81 (14,2)	Muito comum	26 (4,6)	Comum
	Diminuição do apetite	162 (28,4)	Muito comum	5 (0,9)	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica	78 (13,7)	Muito comum	4 (0,7)	Incomum
	Disgeusia	147 (25,8)	Muito comum	0	-
	Neuropatia periférica	86 (15,1)	Muito comum	7 (1,2)	Comum
	Neuropatia motora periférica	5 (0,9)	Incomum	1 (0,2)	Incomum
	Neuropatia sensorimotora periférica	1 (0,2)	Incomum	0	-
	Parestesia	37 (6,5)	Comum	0	-
	Hipoestesia	14 (2,5)	Comum	0	-
	Distúrbio da marcha	3 (0,5)	Incomum	0	-
	Fraqueza muscular	18 (3,2)	Comum	4 (0,7)	Incomum
	Polineuropatia desmielinizante	0	-	0	-
	Polineuropatia	9 (1,6)	Comum	0	-
	Neurotoxicidade	11 (1,9)	Comum	0	-
	Disfunção motora	0	-	0	-
	Disestesia	3 (0,5)	Incomum	0	-
	Atrofia muscular	0	-	0	-
	Miastenia gravis	2 (0,4)	Incomum	2 (0,4)	Incomum
	Neuralgia	4 (0,7)	Incomum	0	-
	Paralisia do nervo peroneal	3 (0,5)	Incomum	1 (0,2)	Incomum
	Perda sensorial	0	-	0	-
	Sensação de queimação na pele	1 (0,2)	Incomum	0	-
	Sensação de queimação	1 (0,2)	Incomum	0	-
Distúrbios oculares	Olho seco	50 (8,8)	Comum	0	-

SOC	Termo preferido[a]	enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg com pembrolizumabe[b] (n=570)			
		Qualquer grau		Grau ≥3	
		n (%)	Frequência	n (%)	Frequência
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Alopecia	185 (32,5)	Muito comum	3 (0,5)	Incomum
	Prurido	265 (46,5)	Muito comum	18 (3,2)	Comum
	Erupção cutânea	143 (25,1)	Muito comum	20 (3,5)	Comum
	Erupção maculopapular	110 (19,3)	Muito comum	23 (4,0)	Comum
	Pele seca	79 (13,9)	Muito comum	5 (0,9)	Incomum
	Erupção medicamentosa	5 (0,9)	Incomum	0	-
	Esfoliação da pele	16 (2,8)	Comum	0	-
	Conjuntivite	29 (5,1)	Comum	0	-
	Dermatite bolhosa	7 (1,2)	Comum	2 (0,4)	Incomum
	Bolha	9 (1,6)	Comum	0	-
	Estomatite	16 (2,8)	Comum	1 (0,2)	Incomum
	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar	5 (0,9)	Incomum	0	-
	Eczema	15 (2,6)	Comum	0	-
	Eritema	30 (5,3)	Comum	2 (0,4)	Incomum
	Erupção eritematosa	7 (1,2)	Comum	0	-
	Erupção macular	10 (1,8)	Comum	2 (0,4)	Incomum
	Erupção papular	9 (1,6)	Comum	1 (0,2)	Incomum
	Erupção pruriginosa	20 (3,5)	Comum	2 (0,4)	Incomum
	Erupção vesicular	3 (0,5)	Incomum	1 (0,2)	Incomum
	Dermatite esfoliativa generalizada	8 (1,4)	Comum	3 (0,5)	Incomum
	Eritema multiforme	0	-	0	-
	Erupção cutânea esfoliativa	4 (0,7)	Incomum	1 (0,2)	Incomum
	Penfigoide	2 (0,4)	Incomum	1 (0,2)	Incomum
	Erupção maculovesicular	0	-	0	-
	Dermatite	12 (2,1)	Comum	3 (0,5)	Incomum
	Dermatite alérgica	0	-	0	-
	Dermatite de contato	5 (0,9)	Incomum	0	-
	Intertrigo	1 (0,2)	Incomum	0	-
	Irritação da pele	1 (0,2)	Incomum	0	-
	Dermatite de estase	0	-	0	-
	Bolha de sangue	0	-	0	-
	Necrólise epidérmica tóxica	2 (0,4)	Incomum	2 (0,4)	Incomum
	Síndrome de Stevens-Johnson	4 (0,7)	Incomum	4 (0,7)	Incomum
	Exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado a fármacos	3 (0,5)	Incomum	1 (0,2)	Incomum
	Hiperpigmentação da pele	12 (2,1)	Comum	0	-
	Descoloração da pele	3 (0,5)	Incomum	0	-
	Transtorno de pigmentação	4 (0,7)	Incomum	0	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Miosite	3 (0,5)	Incomum	0	-

SOC	Termo preferido[a]	enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg com pembrolizumabe[b] (n=570)			
		Qualquer grau		Grau ≥3	
		n (%)	Frequência	n (%)	Frequência
Investigações	Alanina aminotransferase aumentada	129 (22,6)	Muito comum	22 (3,9)	Comum
	Aspartato aminotransferase aumentada	138 (24,2)	Muito comum	15 (2,6)	Comum
	Redução do peso	120 (21,1)	Muito comum	10 (1,8)	Comum
	Lipase aumentada	23 (4,0)	Comum	12 (2,2)	Comum

a. Termos preferidos no MedDRA (v28.1).
b. As reações adversas listadas acima mencionadas foram observadas durante os estudos clínicos de enfortumabe vedotina em combinação com pembrolizumabe EV-303, data de corte 6-jun-2025 e EV-304, data de corte 27-out-2025.

EV-303

Fase neoadjuvante

Um total de 167 pacientes recebeu pelo menos uma dose de Padcev® em combinação com pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante antes de receber RC.

Na fase neoadjuvante, ocorreram eventos adversos graves em 26,9% dos pacientes que receberam Padcev® em combinação com pembrolizumabe. Eventos adversos fatais ocorreram em 1,2% dos pacientes, incluindo miastenia gravis (0,6%) e necrólise epidérmica tóxica (0,6%).

Eventos adversos que levaram à descontinuação do Padcev® na fase neoadjuvante ocorreram em 22,2% dos pacientes. As reações adversas mais comuns (≥1%) que levaram à descontinuação do Padcev® foram dermatite esfoliativa generalizada (1,2%), diarreia (1,2%), disgeusia (1,2%), fadiga (1,2%), neuropatia sensorial periférica (1,2%), prurido (1,2%), erupção cutânea (1,2%), esfoliação da pele (1,2%) e necrólise epidérmica tóxica (1,2%).

Dos 167 pacientes no braço de Padcev® em combinação com pembrolizumabe que receberam tratamento neoadjuvante, 7 (4,2%) pacientes não receberam cirurgia devido a eventos adversos. As reações adversas que levaram ao cancelamento da cirurgia foram miastenia gravis e necrólise epidérmica tóxica.

Dos 146 pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Padcev® em combinação com pembrolizumabe e foram submetidos a CR, 6 (4,1%) pacientes apresentaram atraso na cirurgia (definido como tempo desde o último tratamento neoadjuvante até a cirurgia superior a 8 semanas) devido a eventos adversos.

Fase adjuvante

Um total de 100 pacientes recebeu tratamento adjuvante com Padcev® em combinação com pembrolizumabe.

Na fase adjuvante, ocorreram eventos adversos graves em 43,0% dos pacientes que receberam Padcev® em combinação com pembrolizumabe. Eventos adversos fatais ocorreram em 7,0% dos pacientes.

Eventos adversos que levaram à descontinuação do Padcev® na fase adjuvante ocorreram em 26,0% dos pacientes. As reações adversas mais comuns (≥1%) que levaram à descontinuação do Padcev® foram neuropatia periférica (2,0%), neurotoxicidade (2,0%), dermatite bolhosa (1,0%), diarreia (1,0%), neuropatia sensorial periférica (1,0%), prurido (1,0%), erupção cutânea (1,0%), erupção cutânea maculopapular (1,0%) e erupção cutânea vesicular (1,0%).

Tratamento Neoadjuvante e Adjuvante de Pacientes com Câncer de Bexiga Invasivo Muscular (MIBC) Elegíveis à Cisplatina

EV-304

A segurança de Padcev® em combinação com pembrolizumabe intravenoso como tratamento neoadjuvante e mantido após a cistectomia radical (RC) como tratamento adjuvante foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e controlado por tratamento ativo (EV-304), em pacientes com CBMI previamente não tratado e elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina. Os pacientes receberam Padcev® 1,25 mg/kg em combinação com pembrolizumabe intravenoso (n=403) antes e após a RC com dissecção dos linfonodos pélvicos (PLND), ou quimioterapia (gencitabina em combinação com cisplatina) antes da RC com PLND (n=396) (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Nos 403 pacientes que receberam Padcev® na fase neoadjuvante, a duração mediana de exposição ao Padcev® foi de 2,3 meses (intervalo: 0,03 a 4 meses) e o número mediano de ciclos de Padcev® foi de 4 (intervalo: 1 a 4) na fase neoadjuvante. Dos 262 pacientes que receberam tratamento adjuvante no braço tratado com Padcev® em combinação com pembrolizumabe, 225 pacientes receberam Padcev®. A duração mediana de exposição ao Padcev® foi de 3 meses (intervalo: 0,03 a 18,3 meses) e o número mediano de ciclos de Padcev® foi de 5 (intervalo: 1 a 5) para os pacientes que receberam Padcev® na fase adjuvante.

Considerando as fases neoadjuvante e adjuvante combinadas (n=403), o número mediano de ciclos de Padcev® foi de 6 (intervalo: 1 a 9), de um total planejado de 9 ciclos.

A Tabela 22 resume as reações adversas mais comuns (≥20%) observadas no estudo EV-304.

Tabela 22. Reações Adversas ≥20% (Todos os Graus) em Pacientes Tratados com Padcev® em Combinação com Pembrolizumabe Intravenoso no Estudo EV-304.

Reações Adversas	**Perioperatório Padcev® em associação com pembrolizumabe intravenoso n=403**		**gencitabina com cisplatina neoadjuvante n=396**	
	Todos os graus[1] %	**Graus 3-4 %**	**Todos os graus[1] %**	**Graus 3-4 %**
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo				
Erupção[2]	63	12	9	0,3
Prurido	46	3,2	4,5	0
Alopecia	32	0,5	11	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Fadiga[2]	48	2,7	49	2,3
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica[2]	43	3	11	0,8
Disgeusia[2]	28	0,2	10	0
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia[2]	36	3,2	16	1,3
Náusea	28	1	47	0,5
Constipação	27	0,7	37	0,5
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Apetite diminuído	29	1	18	0,5
Hiperglicemia[2]	20	7	7	0,8
Infecções e infestações				
Infecção do trato urinário	25	10	21	10
Distúrbios oculares				
Olho secos[2]	25	0	1,3	0
Investigações				
Redução do peso	22	2,5	6	0,3

1. Graduado de acordo com o NCI CTCAE versão 5.0.
2. Inclui múltiplos termos.

As reações adversas clinicamente relevantes (<20%) incluem pele seca (16%), vômito (13%), hipotireoidismo (12%), pneumonite/doença pulmonar intersticial (DPI) (8%), hiperpigmentação da pele (3,5%), miosite (0,7%), extravasamento no local da infusão (0,5%) e miastenia gravis (0,2%).

Tabela 23. Alterações Laboratoriais Selecionadas Relatadas em ≥20% (Todos os Graus) dos Pacientes Tratados com Padcev® em Combinação com Pembrolizumabe Intravenoso no Estudo EV-304.

Anormalidades Laboratoriais[1]	**Perioperatório Padcev® em associação com pembrolizumabe intravenoso**		**gencitabina com cisplatina neoadjuvante**	
	Todos os graus[2] **%**	**Graus 3-4 %**	**Todos os graus**[2] **%**	**Graus 3-4 %**
Hematologia				
Hemoglobina diminuída	70	8	92	20
Linfócitos reduzidos	52	17	46	11
Neutrófilos diminuídos	32	13	75	40
Química				
Aumento de Aspartato aminotransferase	69	7	23	0,5
Aumento de Alanina aminotransferase	67	8	30	0
Aumento da creatinina	49	8	53	6
Diminuição de sódio	43	4,2	39	1,3
Diminuição de albumina	42	3,3	36	1,8
Aumento de potássio	35	4,7	31	5
Diminuição de potássio	22	3	20	2,8

1. O denominador utilizado para calcular a taxa do grupo Padcev® em combinação com pembrolizumabe intravenoso variou de 399 a 403 pacientes, e o denominador utilizado para calcular a taxa do grupo quimioterapia variou de 388 a 393 pacientes, com base no número de pacientes que apresentavam um valor basal e pelo menos uma avaliação pós-tratamento.
2. Graduado de acordo com o NCI CTCAE versão 5.0.

Fase Neoadjuvante do EV-304

Um total de 403 pacientes recebeu pelo menos uma dose de Padcev® em combinação com pembrolizumabe intravenoso como tratamento neoadjuvante antes da realização da cistectomia radical (RC).

Na fase neoadjuvante, reações adversas graves ocorreram em 27% dos pacientes que receberam Padcev® em combinação com pembrolizumabe intravenoso. As reações adversas graves mais comuns (≥1,5%) foram erupção cutânea (3,2%), pneumonite/doença pulmonar intersticial (DPI) (2,2%) e diarreia (1,7%). Reações adversas fatais ocorreram em 1,7% dos pacientes, incluindo síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (0,5%) e pneumonia por COVID-19, parada cardíaca, pneumonia, choque séptico e urossepse (0,2% cada). Reações adversas fatais adicionais foram relatadas em 2 pacientes na fase pós-cirúrgica, antes do início do tratamento adjuvante, incluindo pneumonia e sepse (1 paciente cada).

As reações adversas que levaram à descontinuação do Padcev® na fase neoadjuvante ocorreram em 21% dos pacientes. As mais comuns (≥1%) foram neuropatia periférica (5%) e erupção cutânea (3,5%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose de Padcev® na fase neoadjuvante ocorreram em 35% dos pacientes. As mais comuns (≥2%) foram erupção cutânea (10%), aumento da alanina aminotransferase (ALT) (4%), neutropenia (3,7%) e hiperglicemia (3%).

As reações adversas que levaram à redução da dose de Padcev® na fase neoadjuvante ocorreram em 15% dos pacientes. As mais comuns (≥1%) foram erupção cutânea (9%) e prurido (2%).

Dos 403 pacientes do braço Padcev® em combinação com pembrolizumabe intravenoso que receberam tratamento neoadjuvante, 13 pacientes (3,2%) não foram submetidos à cirurgia devido a reações adversas. As reações adversas

que levaram ao cancelamento da cirurgia foram síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (0,5%) e adenocarcinoma de cólon, pneumonia por COVID-19, parada cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença arterial coronariana, glomerulonefrite, doença pulmonar imunomediada, miocardite, pneumonia, pneumonite e urossepse (0,2% cada).

Dos 351 pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Padcev® em combinação com pembrolizumabe intravenoso e foram submetidos à RC, 26 pacientes (7%) apresentaram atraso cirúrgico (definido como intervalo superior a 8 semanas entre o último tratamento neoadjuvante e a cirurgia) devido a reações adversas.

Fase Adjuvante do EV-304

Os pacientes que não foram submetidos à cirurgia não eram elegíveis para o tratamento adjuvante.
Dos 351 pacientes submetidos à cirurgia, 225 receberam tratamento adjuvante com Padcev®, com ou sem pembrolizumabe intravenoso. Dos 126 pacientes que não receberam Padcev® adjuvante, a descontinuação do Padcev® antes da fase adjuvante ocorreu devido a evento adverso em 65 pacientes.

Na fase adjuvante, reações adversas graves ocorreram em 36% dos pacientes que receberam Padcev®. As reações adversas graves mais comuns (≥1,5%) na fase adjuvante entre os pacientes que receberam Padcev® incluíram infecção do trato urinário (8%), sepse (2,2%) e diarreia, hiperglicemia, pneumonite/DPI e urossepse (1,8% cada). Reações adversas fatais na fase adjuvante ocorreram em 3,1% dos pacientes que receberam Padcev® adjuvante e incluíram parada cardíaca, óbito, perfuração de úlcera duodenal, pancreatite aguda, insuficiência renal, câncer de pulmão de pequenas células e síndrome do choque tóxico (0,4% cada).

As reações adversas que levaram à descontinuação do Padcev® na fase adjuvante ocorreram em 16% dos pacientes que receberam Padcev® nessa fase. As mais comuns (≥1%) foram erupção cutânea (3,6%), neuropatia periférica (1,8%) e infecção do trato urinário (1,3%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose de Padcev® na fase adjuvante ocorreram em 34% dos pacientes que receberam Padcev® nessa fase. As mais comuns (≥2%) foram diarreia e infecção do trato urinário (5% cada), erupção cutânea (4%) e COVID-19 (2,7%).

As reações adversas que levaram à redução da dose de Padcev® na fase adjuvante ocorreram em 5% dos pacientes que receberam Padcev® nessa fase. A reação adversa mais comum (>1%) associada à redução da dose de Padcev® foi erupção cutânea (1,3%).

Experiência pós-comercialização
As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso de Padcev® após a comercialização. Uma vez que estas reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível calcular de modo confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.
Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo: necrose epidérmica, distúrbio de pigmentação, descoloração da pele, hiperpigmentação da pele, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (*vide seção "Advertências e precauções")*.
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: neutropenia, neutropenia febril e contagem de neutrófilos diminuída.

Imunogenicidade
Assim como com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, o manuseio da amostra, o momento da coleta da amostra, as medicações concomitantes e a doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou com outros produtos de enfortumabe vedotina pode ser enganosa.

Nos períodos de tratamento de 0,3 a 55,7 meses com amostragem de ADA (anticorpo anti-droga) em oito estudos clínicos de Padcev® 1,25 mg/kg como agente único e em combinação com pembrolizumabe em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, a incidência de formação de anticorpos anti-enfortumabe vedotina emergentes do tratamento foi de 3,5% [24 do total de 681 pacientes tratados com Padcev® que foram testados para ADA] e a incidência de ADA emergente do tratamento contra enfortumabe vedotina foi de 3,0% [14

de 466 pacientes tratados com Padcev® no total que foram testados para ADA]. Um total de 159 pacientes foram testados quanto à imunogenicidade contra enfortumabe vedotina após Padcev® em combinação com pembrolizumabe para o tratamento de CBMI; Três pacientes foram confirmados como positivos no início do estudo para ATA, e em pacientes negativos no início do estudo (n = 156), um total de 2 (1,3%) foram positivos após o início do estudo. A incidência de formação de anticorpos anti-enfortumabe emergentes do tratamento foi consistente quando avaliada após a administração de Padcev® como agente único e em combinação com pembrolizumabe.

Devido à baixa ocorrência de ADA, o efeito desses anticorpos na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e/ou eficácia do Padcev® é desconhecido.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para superdosagem com Padcev®. No caso de superdosagem, o paciente deverá ser atentamente monitorado quanto a reações adversas, e o tratamento de suporte deverá ser administrado conforme adequado, considerando a meia-vida de 3,3 dias (ADC) e 2,6 dias (MMAE).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0501

Produzido por:
Simtra Deutschland GmbH
Halle/Westfalen - Alemanha

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 - São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/11/2026.

PDCPOI_08

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br