



La voix de l'urologie au Canada

Association des **U**rologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV)
et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers
urologiques — **Manifestations indésirables (MI)**

Trousse de prise en charge



La voix de l'urologie *au Canada*

Association des **U**rologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie *au Canada*

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers urologiques — Manifestations indésirables (MI)

Trousse de prise en charge

Table des matières

Mise en contexte — Enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro)	3-4
Lignes directrices générales pour la prise en charge des MI liées au schéma thérapeutique EV + pembro	5
MI cliniquement pertinentes liées au schéma thérapeutique EV + pembro.....	6
Hyperglycémie	6-7
Réactions cutanées.....	8-9
Pneumonite.....	10-11
Neuropathie périphérique	12-14
Annexe — Étapes de réduction de la dose d'EV	15
Références.....	16



La voix de l'urologie au Canada

Association des Urologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers urologiques — Manifestations indésirables (MI)

Trousse de prise en charge

Mise en contexte¹⁻¹⁴

L'**enfortumab védotin (EV)** et le **pembrolizumab (pembro)** ont chacun apporté une amélioration significative de la survie globale (SG) chez les patient·e·s atteint·e·s d'un cancer urologique de stade avancé.

L'**EV est un conjugué anticorps-médicament (CAM)** qui cible la nectine-4, un récepteur présent à la surface de la plupart des cellules urothéliales cancéreuses, et il induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose grâce à l'agent de perturbation des microtubules auquel il est conjugué. Le **pembro est un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI)** qui empêche la désactivation du récepteur de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1). L'association EV + pembro en traitement de première intention du carcinome urothélial de stade avancé a entraîné des améliorations significatives de la SG et de la survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine (essai clinique de phase III EV-302).

Administrés chacun en monothérapie, l'EV et le pembro sont tous deux associés à des MI propres à leurs classes thérapeutiques respectives. Les MI cliniquement significatives associées à l'utilisation de l'EV, du pembro ou des deux comprennent :

- **hyperglycémie** (p. 6-7)
- **réactions cutanées** (p. 8-9)
- **pneumonite** (p. 10-11)
- **neuropathie périphérique** (p. 12-14)

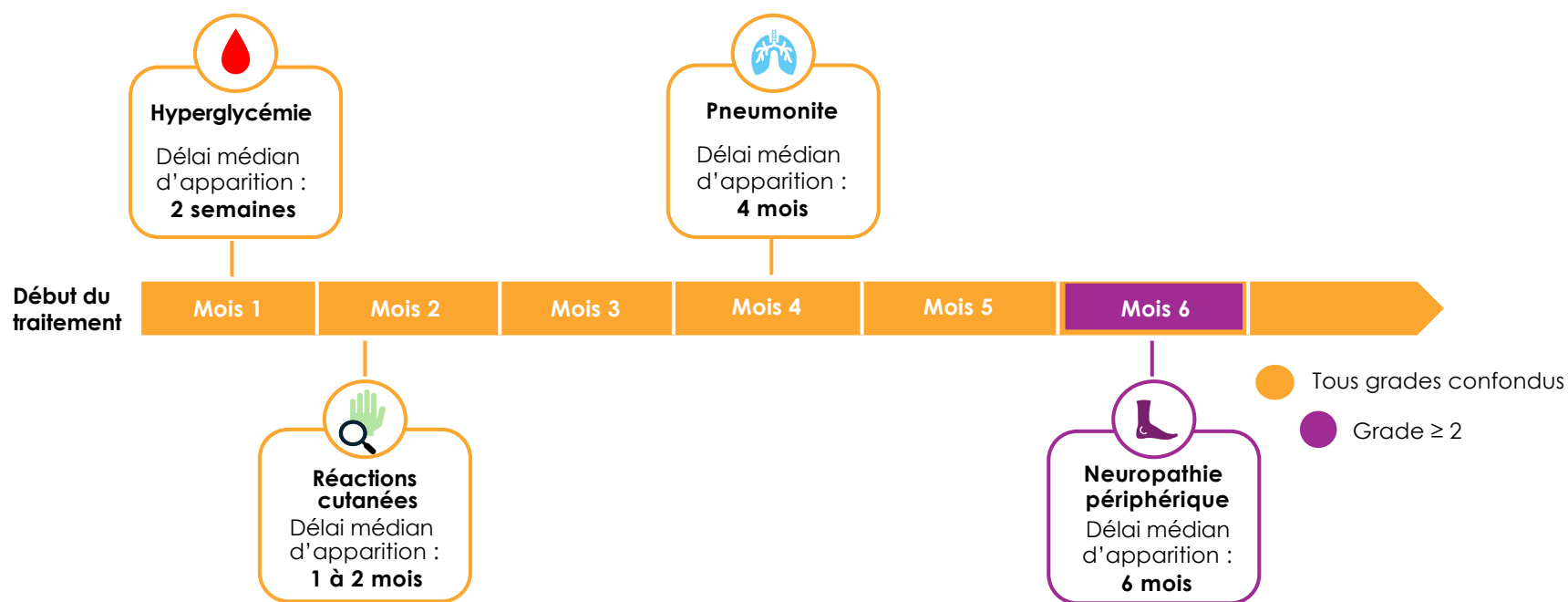
Lorsque l'EV et le pembro sont utilisés en concomitance, il peut être difficile de déterminer lequel des deux médicaments est responsable d'une MI particulière et quelle approche thérapeutique sera la plus efficace. Cela dit, le moment d'apparition et le tableau clinique de certaines MI, telles que la neuropathie périphérique, peuvent aider à discerner l'agent en cause. **La présente trousse vise à fournir des conseils sous forme concise pour la prise en charge des MI survenant lors d'un traitement d'association par EV + pembro.**

Responsable de l'élaboration de la fiche : Aly-Khan Lalani, M.D., FRCPC

Comité de révision : Nimira Alimohamed, M.D., FRCPC; Joël Claveau, M.D., FRCPC; Sébastien S. Dufresne, Ph. D. (physiothérapie); Warren Mason, M.D., FRCPC; Maxwell Sauder, M.D., FRCPC; Minna Woo, M.D., FRCPC, Ph. D.



Figure 1. MI cliniquement pertinentes liées au traitement par EV + pembro et délai médian d'apparition



À noter que ces MI peuvent survenir à tout moment; c'est le délai médian d'apparition qui est illustré ici.
EV : enfortumab védotin; MI : manifestations indésirables; pembro : pembrolizumab



La voix de l'urologie au Canada

Association des Urologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers urologiques — Manifestations indésirables (MI)

Trousse de prise en charge

Lignes directrices générales pour la prise en charge des MI liées au schéma thérapeutique EV + pembro¹⁴⁻¹⁸

La plupart des MI peuvent être prises en charge efficacement grâce à une détection précoce et une intervention médicale rapide, nécessitant souvent des modifications de la dose ou des interruptions du traitement. Une surveillance étroite des patient·e·s ainsi qu'une collaboration active entre le·la patient·e, les soignant·e·s et une équipe multidisciplinaire formée de spécialistes sont essentielles pour reconnaître rapidement les MI.

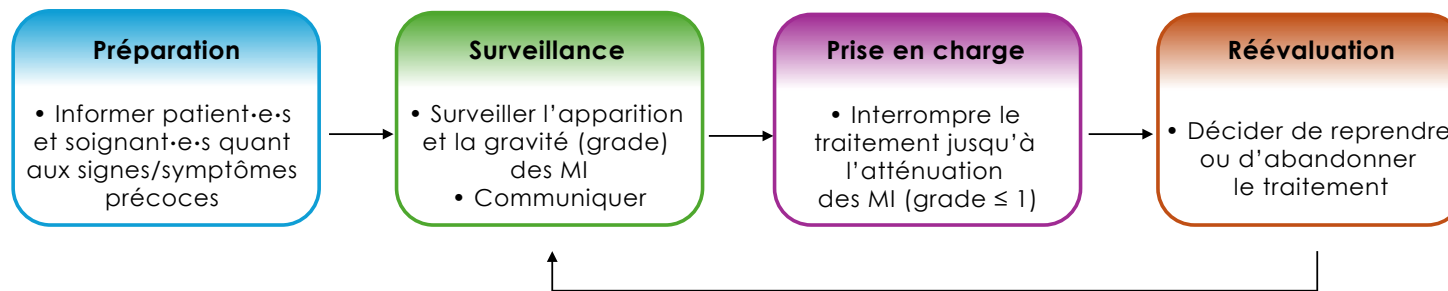
Dans les cas graves avec apparition rapide des MI (grade ≥ 3), **les deux traitements doivent être interrompus** jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent et que les MI reviennent au grade ≤ 1 ; les traitements doivent être définitivement arrêtés ou interrompus jusqu'à ce que le grade soit ≤ 1 (**figure 2**).

Les MI peuvent survenir à tout moment pendant le traitement.

EV : Les MI liées à l'EV apparaissent généralement dans les premières semaines suivant le début du traitement, mais peuvent également apparaître plusieurs mois plus tard. Les MI courantes liées à la monothérapie par EV sont les réactions cutanées, les troubles gastro-intestinaux et neurologiques, ainsi que les réactions oculaires.

Pembro : Les MI liées au pembro sont principalement à médiation immunitaire (MIMI), notamment des réactions cutanées, des troubles gastro-intestinaux, des problèmes pulmonaires et des MI affectant les systèmes endocrinien ou musculo-squelettique. Les MIMI cardiovasculaires, hématologiques, rénales, neurologiques et oculaires sont moins fréquentes. Les MIMI peuvent survenir peu après le début du traitement, mais leur apparition survient généralement plus tard (plusieurs mois après le début du traitement). Il n'est pas recommandé de modifier la dose de pembro; il est plutôt conseillé d'interrompre le traitement en cas de MIMI.

Figure 2. Algorithme général recommandé pour la prise en charge des MI liées au traitement par EV + pembro



EV : enfortumab védotin; MI : manifestations indésirables; pembro : pembrolizumab



La voix de l'urologie au Canada

Association des Urologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers urologiques — Manifestations indésirables (MI)

Trousse de prise en charge

MI cliniquement pertinentes liées au schéma thérapeutique EV + pembro

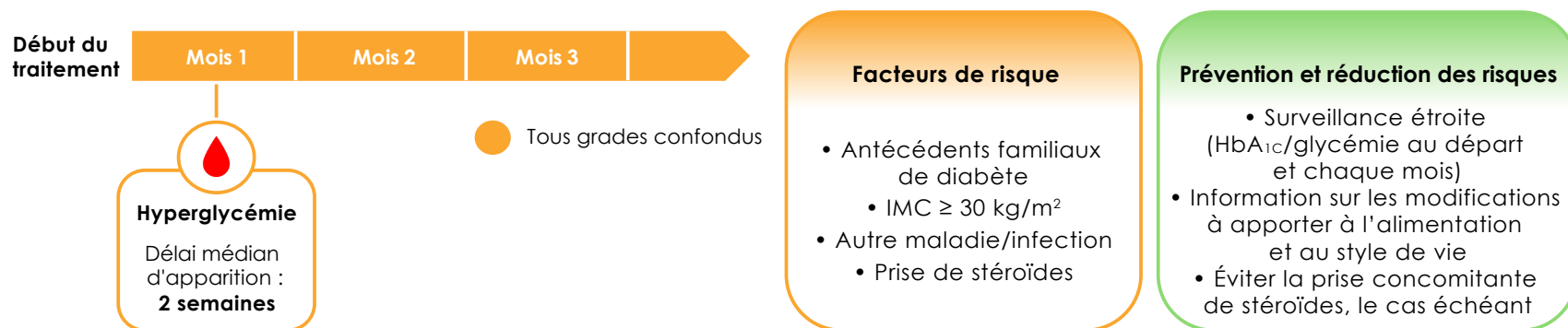
Hyperglycémie^{14, 15, 18-20}

Une hyperglycémie peut survenir pendant le traitement par l'association EV + pembro ou par chaque composante en monothérapie; elle est toutefois rarement liée à la monothérapie par pembro (0,2 % des patient·e·s) par rapport à la monothérapie par EV (17 %). Bien que cette MI soit rare, si une hyperglycémie est soupçonnée d'être **liée au pembrolizumab, consulter un·e endocrinologue**. Le délai médian d'apparition de l'hyperglycémie était de 2 semaines après le début du traitement par l'association EV + pembro (**figure 1, figure 3**).

Le risque d'hyperglycémie est accru chez les patient·e·s présentant un IMC ≥ 30 kg/m², des antécédents familiaux de diabète ou des infections, ou utilisant des stéroïdes. Les stratégies de prévention de l'hyperglycémie incluent : surveiller étroitement les patient·e·s, les informer sur les ajustements à apporter à leur alimentation et leur style de vie, et éviter, autant que possible, la prise concomitante de stéroïdes. De plus, il convient au départ de mesurer le peptide C, le taux d'HbA_{1c} et la glycémie non à jeun (c.-à-d. glycémie aléatoire), puis de procéder à des mesures mensuelles du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie (**figure 3**). Les endocrinologues recommandent la mesure des taux d'HbA_{1c} en plus de la glycémie, car elle aide à prendre des décisions thérapeutiques éclairées en offrant une compréhension clinique complète de l'équilibre glycémique des patient·e·s au fil du temps.

Les recommandations pour la surveillance et la prise en charge de l'hyperglycémie liée au traitement sont présentées dans la **figure 4**.

Figure 3. Délai médian d'apparition d'une hyperglycémie, quel que soit le grade, lors du traitement par EV + pembro, facteurs de risque d'hyperglycémie et recommandations pour la prévention



Il est recommandé de prescrire la mesure des taux d'HbA_{1c} en plus de la glycémie, car elle peut guider les décisions thérapeutiques en offrant une compréhension clinique complète de l'équilibre glycémique des patient·e·s au fil du temps.

EV : enfortumab védotin; IMC : indice de masse corporelle; pembro : pembrolizumab



Figure 4. Surveillance et prise en charge de l'hyperglycémie liée au traitement

	Description*	Orientation	Prise en charge			Autres points à considérer
			EV	Pembro	Traitement de soutien	
Grade 1	HbA _{1c} : 6-7 %; glycémie – à jeun : 6-7 mM, ou – aléatoire : 8-12 mM	Non requise	Surveiller étroitement et poursuivre le traitement à la même dose		Surveiller régulièrement la glycémie et le taux d'HbA _{1c} (p. ex. tous les mois ou avant chaque dose), et mesurer une fois les taux de peptide C si le taux d'HbA _{1c} est > 6,5 %	Proposer des modifications à l'alimentation et au style de vie → Réévaluer au bout d'un mois
Grade 2	HbA _{1c} : 7,1-9 %; glycémie – à jeun : 7,1-8,9 mM, ou – aléatoire : 12,1-15 mM	Envisager une consultation en endocrinologie	Interrompre jusqu'au retour à une glycémie aléatoire ≤ 13,9 mM et un état clinique stable → Reprendre à la même dose ou à une dose réduite [†]	Surveiller et poursuivre le traitement	Amorcer un traitement à l'insuline/ antihyperglycémiant selon les indications cliniques	Proposer des modifications à l'alimentation et au style de vie
Grade ≥ 3	HbA _{1c} : > 9,1 %; glycémie – à jeun : ≥ 9 mM, ou – aléatoire : ≥ 15,1 mM			Interrompre jusqu'au retour à un grade ≤ 2 → Reprendre à la même dose après consultation d'un·e endocrinologue	Traitement de soutien correspondant aux grades 1 et 2 Envisager une hospitalisation si la glycémie est supérieure à 20 mM	

*Valeurs quantitatives selon l'opinion d'expert·es cliniques, fondées sur les lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada.

[†]Les étapes de réduction de la dose recommandées pour l'EV sont présentées dans le **tableau 2** (p. 15).

EV : enfortumab védotin; pembro : pembrolizumab



La voix de l'urologie au Canada

Association des Urologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers urologiques — Manifestations indésirables (MI)

Trousse de prise en charge

Réactions cutanées^{12, 14, 15, 21-25}

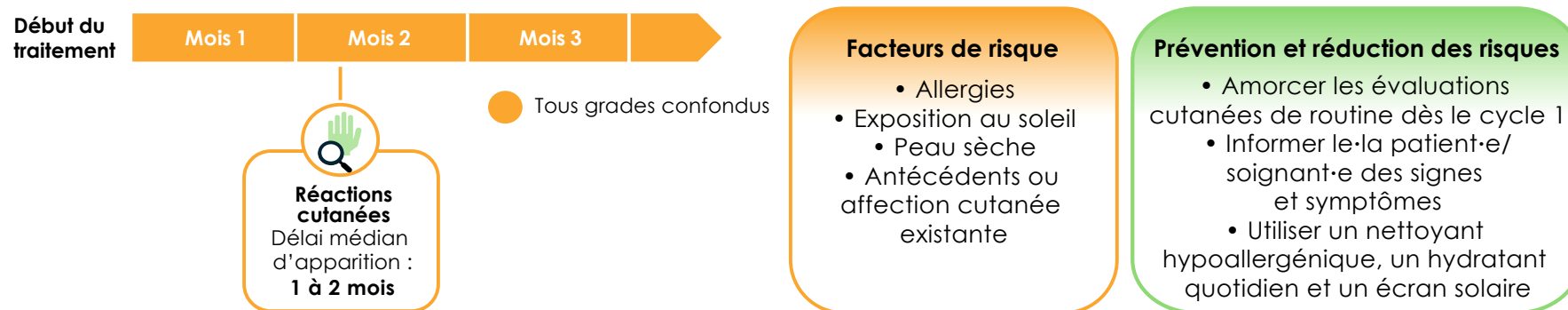
Des réactions cutanées de tous grades surviennent chez la majorité des patient·e·s (70 %) traités par EV + pembro. Le délai médian d'apparition des réactions cutanées graves (grade 3-4) est de 1,7 mois (**figure 1, figure 5**). Il convient de noter que des MI peuvent survenir dès le premier cycle de traitement. Les réactions cutanées les plus courantes liées au traitement par EV + pembro sont les éruptions maculopapuleuses, le prurit, une sécheresse cutanée et un SDRIFE (exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament). Le SDRIFE et d'autres réactions intertrigineuses dues à l'EV surviennent généralement au début du traitement (c.-à-d. au cours des deux premiers mois). Les MI cutanées les plus fréquentes liées à l'immunothérapie sont les suivantes : prurit sans signes dermatologiques primaires, éruptions eczémateuses, psoriasiformes, lichénoïdes, exanthémateuses et bulleuses, souvent après 2 mois.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS)/nécrolyse épidermique toxique (NET) sont survenus pendant un traitement par EV + pembro, surtout au cours du premier cycle de traitement, mais peuvent survenir plus tard. Le SJS et la NET peuvent être mortels; un dépistage précoce et une surveillance étroite sont essentiels. Plus précisément, il faut soupçonner la présence d'un SJS ou d'une NET ou d'autres MI cutanées importantes en présence d'une éruption cutanée et de l'un des signes/symptômes suivants : fièvre, cloques ou décollement de la peau, douleur cutanée, atteinte des muqueuses et anomalies significatives des résultats des tests de laboratoire.

Des réactions cutanées ou des exacerbations peuvent notamment survenir chez les personnes ayant des antécédents de problèmes cutanés ou des affections cutanées préexistantes, y compris des affections à médiation immunitaire. Grâce à des conseils préventifs sur la routine de soins dermatoc cosmétiques de base et à de l'information sur les signes et symptômes, il est possible de retarder l'apparition des réactions cutanées et d'en réduire la fréquence et la gravité. Plus précisément, des conseils sur le nettoyage à l'aide de produits hypoallergéniques au pH équilibré, l'hydratation quotidienne (crème ou baume) et l'utilisation d'un écran solaire peuvent être utiles (**figure 5**). Il est important d'informer les patient·e·s et les soignant·e·s des risques et des symptômes cutanés et de leur conseiller de signaler rapidement toute réaction cutanée nouvelle ou inhabituelle.

Les recommandations pour la surveillance et la prise en charge des réactions cutanées liées au traitement se trouvent à la **figure 6**.

Figure 5. Délai médian d'apparition des réactions cutanées, quel que soit le grade, lors du traitement par EV + pembro, facteurs de risque de MI cutanées et recommandations pour la prévention



EV : enfortumab védotin; MI : manifestations indésirables; pembro : pembrolizumab



Figure 6. Surveillance et prise en charge des réactions cutanées liées au traitement

	Description	Orientation	Prise en charge			
			EV	Pembro	Traitement de soutien	Corticostéroïdes
Grade 1	Éruption exanthémateuse sur ≤ 10 % de la SC sans signes/symptômes supplémentaires*	Non requise	Surveiller et poursuivre le traitement aux mêmes doses		Soins de soutien selon les indications cliniques (p. ex. émollissants ± antihistaminiques, antibiotiques, antiprurigineux) → Réévaluer fréquemment	Corticostéroïdes topiques de puissance moyenne à une dose appropriée pour la prise en charge (p. ex. crème de désionide 2 f.p.j. en grande quantité)
Grade 2	Entre les grades 1 et 3 (p. ex. éruption exanthémateuse > 10 % de la SC sans signes/symptômes additionnels)*	Envisager une consultation en dermatologie Envisager une biopsie	Prendre en charge selon le grade 1; une réévaluation fréquente est nécessaire. En cas d'aggravation, interrompre les deux agents jusqu'au retour à un grade ≤ 1		→ Réévaluer fréquemment	
Grade 3	Éruption exanthémateuse > 10 % de la SC avec ≥ 1 signe ou symptôme additionnel* OU érythrodermie (> 90 % de la SC) OU atteinte importante, douloureuse des plis cutanés évoluant rapidement	Envisager une consultation en dermatologie Biopsie de quelques sites + IF	Interrompre immédiatement jusqu'au retour à un grade ≤ 1, → Reprendre à la même dose ou à une dose réduite [†]	Interrompre jusqu'au retour à un grade ≤ 1 → Envisager la reprise du traitement en consultation avec un-e dermatologue	Envisager une hospitalisation Soins de soutien conformément aux grades 1 et 2	Corticostéroïdes topiques de puissance moyenne (p. ex. valérate de bétaméthasone en crème à 0,1 % 2 f.p.j.) ± corticostéroïdes par voie générale (0,5-1 mg/kg 1 f.p.j.), selon les besoins
Cas soupçonnés de SJS/NET	Malaise, fièvre ≥ 38 °C, atteinte des muqueuses (oculaires, buccales, génitales) ou dermatodynie	Consultation urgente en dermatologie ± évaluation aux urgences	Interrompre immédiatement les deux agents Prendre en charge selon le grade 2-4 en fonction du diagnostic		Hospitalisation avec soins spécialisés (unité de grands brûlés ou USI)	Corticostéroïdes par voie générale (1 à 2 mg/kg par jour) ± traitement adjuvant pour le SJS/la NET (p. ex. cyclosporine, étanercept, plasmaphérese)
Grade 4 ou grade 3 récidivant	Description correspondant au grade 3; SJS/NET confirmé ou réaction cutanée grave; tout signe de desquamation	Biopsie de quelques sites + IF	Arrêter définitivement les deux traitements			

***Autres signes et symptômes, y compris les SIGNAUX D'ALARME :**

- Atteinte des plis cutanés
- Prurit grave, sensation de brûlure ou douleur cutanée
- Cloques ou décollement
- Atteinte des muqueuses ou érosions cutanées
- Fièvre ≥ 38 °C ou détérioration de l'état général
- Anomalies biologiques inexpliquées (numération globulaire, foie, reins, PCR; augmentation de ≥ 1 grade)

Les patient-e-s présentant des SIGNAUX D'ALARME doivent se rendre aux urgences

Ce schéma a été créé à partir de données de la littérature^{12, 14, 15, 21-25} et de l'opinion d'expert-e-s cliniques (dermatologues, oncologues médicaux-ales).

[†]Les étapes de réduction de la dose recommandées pour l'EV sont présentées dans le **tableau 2** (p. 15).

EV : enfortumab védotin; IF : immunofluorescence; f.p.j. : fois par jour; LSN : limite supérieure de la normale; NET : nécrolyse épidermique toxique; PCR : protéine C réactive; pembro : pembrolizumab; SC : surface corporelle; SJS : syndrome de Stevens-Johnson; USI : unité de soins intensifs



La voix de l'urologie au Canada

Association des Urologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers urologiques — Manifestations indésirables (MI)

Trousse de prise en charge

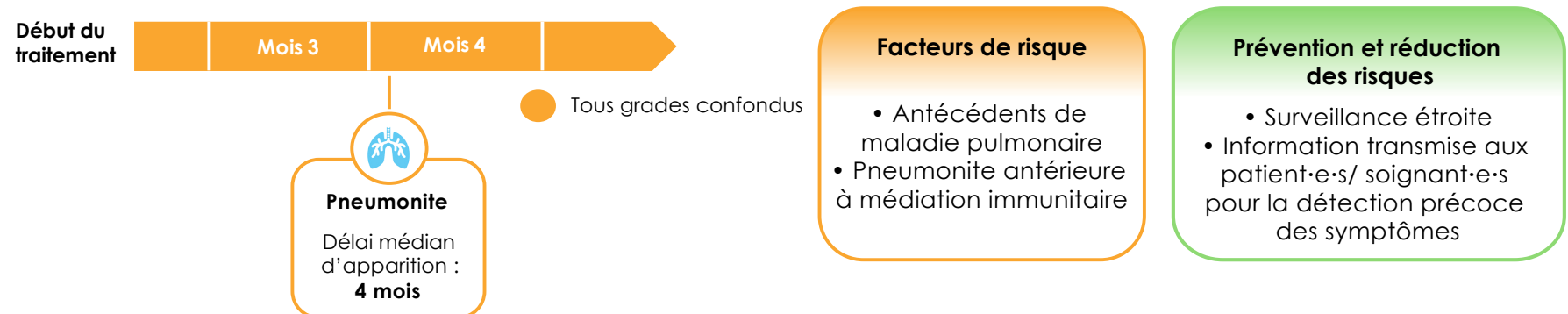
Pneumonite^{14, 15, 18, 26}

Une pneumonite (grade ≥ 3) survient chez environ $< 1\%$ des patient·e·s traité·e·s par EV ou pembro en monothérapie, et plus fréquemment chez les patient·e·s traités par l'association EV + pembro (10 % de grade ≥ 3). Le délai médian d'apparition d'une pneumonite de tout grade après l'instauration du traitement par EV + pembro était de 4 mois (**figure 1, figure 7**).

Les facteurs de risque de pneumonite comprennent des antécédents de pneumonite et des maladies pulmonaires sous-jacentes. Les stratégies préventives comprennent une surveillance étroite des patient·e·s et une reconnaissance rapide des symptômes afin d'atténuer les formes plus graves de la maladie, ainsi que la transmission d'information aux patient·e·s permettant de repérer les symptômes (**figure 7**).

Les recommandations pour la surveillance et la prise en charge de la pneumonite liée au traitement sont présentées dans la **figure 8**.

Figure 7. Délai médian d'apparition d'une pneumonite, quel que soit le grade, lors d'un traitement par EV + pembro, facteurs de risque de pneumonite et recommandations pour la prévention



EV : enfortumab védotin; MI : manifestations indésirables; pembro : pembrolizumab



Figure 8. Surveillance et prise en charge de la pneumonite liée au traitement

Prise en charge (évaluer d'abord le/la patient·e afin d'exclure toute cause infectieuse ou autre des symptômes respiratoires)						
	Description	Orientation	EV	Pembro	Traitement de soutien	Corticostéroïdes
Grade 1	Asymptomatique; observations cliniques ou diagnostiques uniquement (p. ex. détection radiographique)	Non requise	Surveiller et poursuivre le traitement aux mêmes doses		Surveiller la saturation en O ₂ + radiographie thoracique ou TDM à chaque cycle	Non requis
Grade 2	Symptomatique* Intervention médicale indiquée Limitation des AVQ	Envisager l'orientation vers des spécialistes en pneumologie et en maladies infectieuses	Interrompre jusqu'au retour à un grade ≤ 1, → Prendre à la même dose ou à une dose réduite ¹	Interrompre jusqu'au retour à un grade ≤ 1, → Prendre à la même dose après la reprise de l'EV	Surveillance (symptômes et imagerie) Si on soupçonne une infection, commencer un traitement antibiotique	Prednisone 1 à 2 mg/kg/jour PO (ou équivalent par voie i.v.) → Diminution progressive sur 4 semaines Si aucune amélioration après 48-72 heures ou en cas d'aggravation, traiter comme un cas de grade 3-4
Grade 3	Symptômes graves* Limitation des AVQ liées aux soins personnels; oxygène indiqué	Une consultation urgente auprès de spécialistes en pneumologie et en maladies infectieuses est nécessaire	Arrêter définitivement les deux traitements		Hospitalisation; envisager des soins intensifs si nécessaire Commencer une prophylaxie antibiotique	Méthylprednisolone 2 à 4 mg/kg/jour par voie i.v. → Réduction progressive sur ≥ 6 semaines Si aucune amélioration après 48 heures ou en cas d'aggravation → Envisager une immunosuppression supplémentaire (p. ex. infliximab 5 mg/kg par voie i.v. aux 2 semaines), sauf contre-indication
Grade 4	Insuffisance respiratoire menaçant le pronostic vital Une intervention urgente est indiquée	Envisager une bronchoscopie/ biopsie pulmonaire				

* **Pneumonite symptomatique :**

- Hypoxie, toux, dyspnée
- Signe radiologique d'infiltrats interstitiels

¹Les étapes de réduction de la dose recommandées pour l'EV sont présentées dans le **tableau 2** (p. 15).

AVQ : activités de la vie quotidienne; EV : enfortumab védotin; i.v. : intraveineux; pembro : pembrolizumab; PO : par voie orale; TDM : tomodensitométrie; USI : unité de soins intensifs



La voix de l'urologie au Canada

Association des Urologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers urologiques — Manifestations indésirables (MI)

Trousse de prise en charge

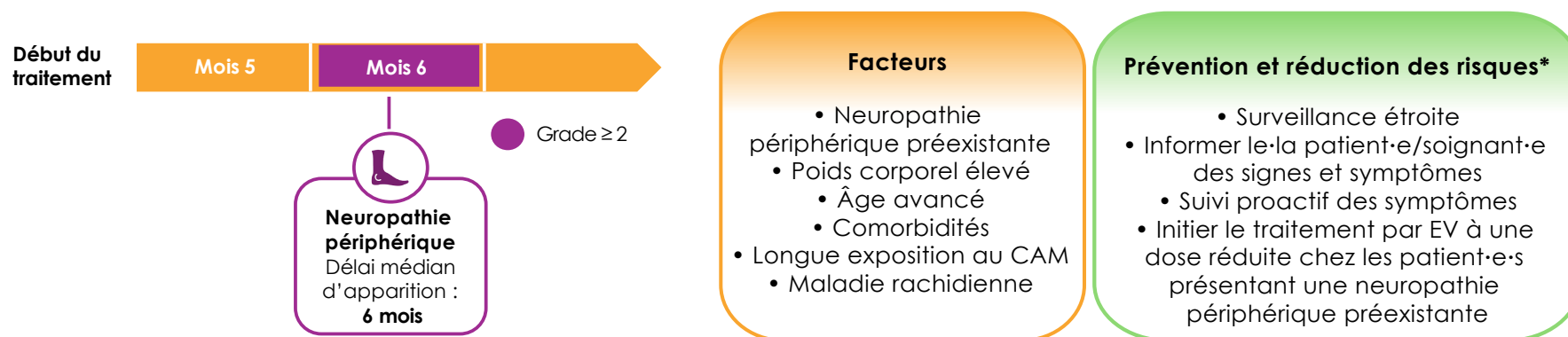
Neuropathie périphérique^{5, 14, 15, 18, 27-31}

La neuropathie périphérique est la deuxième MI la plus fréquente liée au traitement par EV + pembro, survenant chez 67 % des patient·e·s (grade 3 chez 7 % des patient·e·s) et constituant la MI la plus fréquente menant à l'arrêt du traitement par EV. La neuropathie périphérique est une MI généralement liée aux CAM; ces neuropathies dépendent de la dose, apparaissent progressivement et s'aggravent avec la poursuite du traitement. Le délai médian d'apparition est de 6 mois pour la neuropathie périphérique de grade ≥ 2 (**figure 1, figure 9**); les premiers signes peuvent apparaître plus tôt. Une prise en charge rapide est essentielle pour maximiser le potentiel de récupération et prévenir une aggravation. Les neuropathies périphériques à médiation immunitaire (c.-à-d. attribuables au pembro) sont rares, mais souvent graves, évoluent rapidement et nécessitent généralement une prise en charge médicale urgente.

Les neuropathies périphériques, en particulier celles de grade ≥ 2 , sont liées à divers facteurs de risque, tels que **des neuropathies périphériques préexistantes et un poids corporel élevé. L'exposition cumulative au médicament et la durée prolongée du traitement augmentent également le risque d'apparition de ces MI.** Les stratégies de prévention des neuropathies périphériques comprennent une surveillance étroite des patient·e·s et la transmission d'information sur les signes et symptômes, ainsi que la reconnaissance rapide des symptômes afin de prévenir les MI de grade supérieur (**figure 9**). **Chez les patient·e·s présentant des neuropathies périphériques préexistantes, envisager d'instaurer le traitement à une dose réduite afin d'atténuer le risque de neurotoxicité.**

Le spectre clinique et la progression des symptômes de neuropathie périphérique ainsi que les recommandations pour la surveillance et la prise en charge de la neuropathie périphérique liée au traitement sont présentés respectivement dans le **tableau 1** et la **figure 10**.

Figure 9. Délai médian d'apparition d'une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 lors d'un traitement par EV + pembro, facteurs de risque de neuropathie périphérique et recommandations pour la prévention



*En raison de l'effet cumulatif de l'EV, les patient·e·s qui présentent des symptômes au début du traitement peuvent présenter un risque accru de neuropathie grave et durable. CAM : conjugué anticorps-médicament; EV : enfortumab védotin; pembro : pembrolizumab



La voix de l'urologie au Canada

Association des Urologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers urologiques — Manifestations indésirables (MI)

Trousse de prise en charge

Tableau 1. Spectre clinique et progression des symptômes de neuropathie périphérique

Type	Stade précoce — symptômes potentiels	Stade intermédiaire	Stade avancé
Sensoriels	<ul style="list-style-type: none"> Picotements, brûlures ou sensations de coups de couteau dans les mains/pieds Troubles de la proprioception Engourdissement ou douleur légère 	<ul style="list-style-type: none"> Perte de sensation Aggravation/propagation de l'engourdissement Aggravation de la douleur Trouble de l'équilibre/de la coordination 	<ul style="list-style-type: none"> Perte totale de la sensation de douleur/température Perte importante de la proprioception (p. ex. problèmes de démarche et d'équilibre, chutes) Perte de réflexes
Moteurs	<ul style="list-style-type: none"> Faiblesse musculaire légère au niveau des mains/pieds Difficulté à effectuer des tâches de motricité fine Crampes ou contractions musculaires occasionnelles 	<ul style="list-style-type: none"> Faiblesse musculaire progressive dans les jambes/bras Pied tombant Perte de mobilité; atrophie musculaire au niveau des mains/pieds 	<ul style="list-style-type: none"> Atrophie musculaire grave Paralysie des muscles affectés Perte importante de mobilité; raideur articulaire
Autonomes	<ul style="list-style-type: none"> Vertiges occasionnels (hypotension orthostatique) Légers troubles de la digestion Variation dans la transpiration (réduite ou excessive) 	<ul style="list-style-type: none"> Vertiges fréquents, épisodes de quasi-évanouissement Constipation chronique ou gastroparésie Troubles urinaires Dysfonction érectile 	<ul style="list-style-type: none"> Fluctuations marquées de la TA, évanouissements Malnutrition Troubles vésicaux Anhidrose

Ce tableau a été créé à partir de données de la littérature^{5, 14, 15, 18, 27-31} et de l'opinion d'expert·e·s cliniques (neurologues, oncologues médicaux·ales).



Figure 10. Surveillance et prise en charge de la neuropathie périphérique liée au traitement

	Prise en charge					
	Description	Orientation	EV	Pembro	Traitement de soutien*	Immunothérapie
Stade précoce (grade ~1)	Symptômes de stade précoce du tableau 1	Consultation neurologique requise en cas de symptômes moteurs ou autonomes précoces	Surveiller; envisager une réduction proactive [†] ou une interruption de la dose	Surveiller; envisager une interruption de la dose jusqu'au retour aux valeurs initiales	1L : prise en charge des symptômes (p. ex. duloxétine, ATC, gabapentine [‡]); physiothérapie/ ergothérapie	Non requise
Stade intermédiaire (grade ~2)	Symptômes de stade intermédiaire du tableau 1; limitation des AIVQ	Envisager une consultation neurologique	Interrompre jusqu'au retour aux valeurs initiales → Reprendre à une dose réduite [†]	Interrompre jusqu'au retour aux valeurs initiales → Reprendre après analyse des bienfaits/risques [‡]	2L : analgésiques opioïdes 3L+ : opioïdes plus puissants, antiépileptiques non gabapentinoïdes ou cannabinoïdes	En cas de MIMI, intervenir rapidement avec des traitements immunosuppresseurs, dont des corticostéroïdes ou d'autres agents (p. ex. infliximab, mofétilmycophénolate) jusqu'au retour aux valeurs initiales.
Stade avancé/ grave (grade ~3-4)	Symptômes de stade avancé du tableau 1; intervention urgente indiquée Signaux d'alarme : progression rapide des symptômes (quelques jours /semaines), faiblesse musculaire proximale, perte de réflexes sans altération sensorielle significative; déficits des nerfs crâniens	Envisager IRM, TCN, EMG, ponction lombaire Rechercher une cause immunitaire OU Consulter d'urgence un-e neurologue si on soupçonne une MG, un SGB, une encéphalite ou en présence de tout autre signal d'alarme	Arrêter définitivement le traitement si la NP n'est pas à médiation immunitaire En cas de MIMI , poursuivre à la même dose ou à une dose réduite [†] en consultation avec un-e neurologue	Arrêter définitivement le traitement si pas à médiation immunitaire En cas de MIMI , interrompre le traitement jusqu'au retour aux valeurs initiales → Reprendre après analyse des bienfaits/risques	Traitement de soutien précoce/intermédiaire ou autres médicaments de soutien, selon les indications cliniques	Envisager l'administration d'IGIV, une plasmaphérese ou des médicaments de soutien, selon les indications cliniques

Cette figure a été créée à partir de données de la littérature^{5, 14, 15, 18, 27-31} et de l'opinion d'expert·e·s cliniques (neurologues, oncologues médicaux·ales). La classification et les descriptions des stades précoce, intermédiaire et avancé/grave de la neuropathie périphérique ont été élaborées afin de tenir compte de la nature même de la neuropathie (c.-à-d. d'origine sensorielle, motrice ou autonome), qui est essentielle pour un diagnostic rapide et une prise en charge optimale des patient·e·s. En outre, cela peut aider à différencier la neuropathie typique d'origine médicamenteuse des manifestations pouvant pointer vers d'autres causes ou des causes plus graves nécessitant une intervention neurologique urgente.

Les grades de gravité sont indiqués entre parenthèses afin de faciliter la classification des neuropathies périphériques typiques.

*Seuls les symptômes positifs (p. ex. douleur) peuvent être traités par des agents pharmacologiques et nécessitent généralement plus de 6 semaines pour obtenir des bienfaits thérapeutiques significatifs. Les symptômes négatifs (p. ex. perte de sensation, faiblesse, symptômes moteurs) nécessitent une rééducation; une rééducation rapide est importante pour maximiser le potentiel de récupération.

[†]Les étapes de réduction de la dose recommandées pour l'EV sont présentées dans le **tableau 2** (p. 15).

[‡]La prégabaline n'a pas montré d'efficacité pour les symptômes de neuropathie périphérique induits par la chimiothérapie.

1L : première intention; 2L : deuxième intention; 3L : troisième intention; AIVQ : activités instrumentales de la vie quotidienne; ATC : antidépresseurs tricycliques; EMG : électromyogramme; EV : enfortumab védotin; IGIV : immunoglobuline intraveineuse; IRM : imagerie par résonance magnétique; MG : myasthénie grave; MIMI : manifestations indésirables à médiation immunitaire; pembro : pembrolizumab; SGB : syndrome de Guillain-Barré TCN : test de conduction nerveuse



La voix de l'urologie au Canada

Association des Urologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada

Traitement d'association par enfortumab védotin (EV) et pembrolizumab (pembro) dans les cas de cancers urologiques — Manifestations indésirables (MI)

Trousse de prise en charge

Annexe^{15, 18}

Une réduction de la dose d'EV peut être recommandée pour la prise en charge des MI liées au traitement, en fonction de leur gravité (**figure 4, figure 6, figure 8, figure 10**). Les étapes de réduction de la dose recommandées pour l'EV sont présentées dans le **tableau 2**. À noter qu'aucune réduction de la dose n'est recommandée dans le cas du pembro.

Tableau 2. Étapes de réduction de la dose d'enfortumab védotin

Niveau posologique	Posologie
Dose initiale	1,25 mg/kg jusqu'à 125 mg
Première réduction de la dose	1,0 mg/kg jusqu'à 100 mg
Deuxième réduction de la dose	0,75 mg/kg jusqu'à 75 mg
Troisième réduction de la dose	0,5 mg/kg jusqu'à 50 mg

Références

1. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL *et al.* Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384:1125–35. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807.
2. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y *et al.* Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:872–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00094-2.
3. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
4. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L *et al.* Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376:1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
5. Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, Friedlander TW, Bilen MA, Gupta S *et al.* Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in previously untreated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41:22–31. DOI: 10.1200/JCO.22.01643.
6. O'Donnell PH, Milowsky MI, Petrylak DP, Hoimes CJ, Flaig TW, Mar N *et al.* Enfortumab vedotin with or without pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41:4107–17. DOI: 10.1200/JCO.22.02887.
7. Powles T, Perez-Valderrama B, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J *et al.* Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med.* 2024;390:875–88. DOI: 10.1056/NEJMoa2312117.
8. National Comprehensive Cancer Network. Management of immunotherapy-related toxicities. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2023. À l'adresse : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:1714–68. DOI: 10.1200/JOP.18.00005.
10. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv119–iv42. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
11. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002435. DOI: 10.1136/jitc-2021-002435.
12. Lacouture ME, Patel AB, Rosenberg JE, O'Donnell PH. Management of dermatologic events associated with the Nectin-4-directed antibody-drug conjugate enfortumab vedotin. *Oncologist.* 2022;27:e223–e32. DOI: 10.1093/oncolo/oyac001.
13. Pace A, Brower B, Conway D, Leis D. Enfortumab vedotin: Nursing perspectives on the management of adverse events in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Clin J Oncol Nurs.* 2021;25:E1–9. DOI: 10.1188/21.CJON.E1-E9.
14. Brower B, McCoy A, Ahmad H, Eitman C, Bowman A, Rembisz J, Milowsky MI. Managing potential adverse events during treatment with enfortumab vedotin + pembrolizumab in patients with advanced urothelial cancer. *Front Oncol.* 2024;14:1326715. DOI: 10.3389/fonc.2024.1326715.
15. Seagen, Astellas Pharma US Inc. PADCEV (enfortumab vedotin-ejfv) for injection. 2023. À l'adresse : https://astellas.us/docs/PADCEV_label.pdf.
16. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:1714–68. DOI: 10.1200/JOP.18.00005.
17. Wu Z, Chen Q, Qu L, Li M, Wang L, Mir MC *et al.* Adverse events of immune checkpoint inhibitors therapy for urologic cancer patients in clinical trials: a collaborative systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2022;81:414–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.01.028.
18. Merck & Co. KEYTRUDA (pembrolizumab) injection. 2024. À l'adresse : https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf.
19. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7:e000591. DOI: 10.1136/bmjdc-2018-000591.
20. Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Screening for Diabetes in Adults. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S16–9.
21. Ingen-Housz-Oro S, Elshot YS, Segura S, Marchand A, Pouessel D, Kluger N *et al.* Skin toxicity of enfortumab vedotin: Proposal of a specific management algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38:e99–e101. DOI: 10.1111/jdv.19454.
22. Sauder MB, Claveau J, Butler M, Andriessen A, Hijal T, Lynde CW. CaSMO Management of Cutaneous Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Practical Primer. *Skin Therapy Lett.* 2022;Suppl.
23. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH *et al.* Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016;60:12–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.010.
24. Halle BR *et al.* Immune checkpoint inhibitors in patients with pre-existing psoriasis: safety and efficacy. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e003066. DOI: 10.1136/jitc-2021-003066.
25. Sauder MB *et al.* Canadian Skin Management in Oncology (CaSMO) Algorithm for Patients with Oncology Treatment-Related Skin Toxicities. *Skin Therapy Lett.* 2021; Suppl.
26. Cancer Care Ontario. Immune checkpoint inhibitor toxicity management. Toronto: Cancer Care Ontario; 2018. À l'adresse : <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/ImmuneCheckpointInhibitor.pdf>.
27. Ruggiero R, Balzano N, Di Napoli R, Fraenza F, Pentella C, Riccardi C *et al.* Do peripheral neuropathies differ among immune checkpoint inhibitors? Reports from the European post-marketing surveillance database in the past 10 years. *Front Immunol.* 2023;16:1134436.
28. Kågedal M, Samineni D, Gillespie WR, Lu D, Fine BM, Girish S *et al.* Time-to-event modeling of peripheral neuropathy: platform analysis of eight valine-citrulline-monomethylauristatin E antibody–drug conjugates. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8:606–15. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1134436.
29. Shastri A, Al Aiyani A, Kishore U, Farrugia ME. Immune-mediated neuropathies: pathophysiology and management. *Int J Mol Sci.* 2023;24:7288. DOI: 10.3390/ijms24087288
30. BC Cancer. Symptom Management Guidelines: Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). 2019. À l'adresse : <http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/15.%20Peripheral%20Neuropathy.pdf>.
31. Mezzanotte JN *et al.* Updates in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23:29–42. DOI: 10.1007/s11864-021-00926-0.



La voix de l'urologie au Canada

Association des **U**rologues du Canada

La voix de l'uro-oncologie au Canada