RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Balversa 3 mg, comprimés pelliculés
Balversa 4 mg, comprimés pelliculés
Balversa 5 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Balversa 3 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg d'erdafitinib.

Balversa 4 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg d'erdafitinib.

Balversa 5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'erdafitinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé de 3 mg
Comprimé pelliculé jaune, de forme ronde et biconvexe, d'un diamètre de 7,6 mm, portant les inscriptions « 3 » sur une face et « EF » sur l'autre face.

Comprimé de 4 mg
Comprimé pelliculé orange, de forme ronde et biconvexe, d'un diamètre de 8,1 mm, portant les inscriptions « 4 » sur une face et « EF » sur l'autre face.

Comprimé de 5 mg
Comprimé pelliculé brun, de forme ronde et biconvexe, d'un diamètre de 8,6 mm, portant les inscriptions « 5 » sur une face et « EF » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Balversa est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et qui ont précédemment reçu au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Balversa doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Avant de prendre Balversa, le médecin doit avoir la confirmation d'une ou des altération(s) du gène FGFR3 sensible(s) au traitement (voir rubrique 5.1) déterminée(s) en utilisant un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE et destiné à cet effet. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie
La dose initiale recommandée de Balversa est de 8 mg par voie orale une fois par jour.
Cette dose doit être maintenue et le taux de phosphates sériques doit être évalué entre le 14e et le 21e jour après le début du traitement. Augmenter la dose à 9 mg une fois par jour si le taux de phosphates sériques est < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) et s'il n'y a pas de toxicité liée au médicament. Si le taux de phosphates sériques est égal ou supérieur à 9,0 mg/dl, suivre les modifications de la dose correspondantes dans le Tableau 2. Après le 21e jour, le taux de phosphates sériques ne doit pas être utilisé pour orienter la décision d'augmenter la dose.

Si des vomissements surviennent à tout moment après la prise de Balversa, la dose suivante doit être prise le jour suivant.

Durée de traitement
Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Dose oubliée
En cas d'oubli d'une dose de Balversa, elle peut être prise dès que possible. La dose quotidienne habituelle de Balversa doit être reprise le jour suivant. Des comprimés supplémentaires ne doivent être pris pour compenser la dose oubliée.

Réduction de dose et gestion des effets indésirables
Pour les paliers de réduction de la dose recommandée, voir les Tableaux 1 à 5.

Tableau 1 : Paliers de réduction de la dose de Balversa

Dose	**1re réduction de dose**	**2e réduction de dose**	**3e réduction de dose**	**4e réduction de dose**	**5e réduction de dose**
9 mg → (par ex. trois comprimés de 3 mg)	8 mg (par ex. deux comprimés de 4 mg)	6 mg (deux comprimés de 3 mg)	5 mg (un comprimé de 5 mg)	4 mg (un comprimé de 4 mg)	Arrêt
8 mg → (par ex. deux comprimés de 4 mg)	6 mg (deux comprimés de 3 mg)	5 mg (un comprimé de 5 mg)	4 mg (un comprimé de 4 mg)	Arrêt	

Prise en charge de l'hyperphosphatémie
L'hyperphosphatémie est un effet pharmacodynamique attendu et transitoire des inhibiteurs du FGFR (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). Les concentrations de phosphates doivent être évaluées avant la première dose puis contrôlées tous les mois. En cas d'augmentation des concentrations de phosphates chez les patients traités par Balversa, les recommandations de modification de la dose présentées dans le Tableau 2 doivent être suivies. En cas d'élévation persistante des concentrations de phosphates, l'ajout d'un chélateur de phosphates non calcique (par exemple, le carbonate de sévélamer) doit être envisagé si nécessaire (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Modifications de la dose recommandée en fonction des concentrations de phosphates sériques lors de l'utilisation de Balversa après augmentation de la dose

Concentration de phosphates sériques	**Gestion de la dose de Balversa**
Pour les concentrations de phosphates ≥ 5,5 mg/dl (1,75 mmol/l), limiter l'apport de phosphates à 600-800 mg/jour.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Continuer le traitement par Balversa à la dose actuelle.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Continuer le traitement par Balversa. Initier la prise d'un chélateur de phosphates avec de la nourriture jusqu'à ce que le taux de phosphates soit < 7,00 mg/dl. Une réduction de la dose doit être mise en œuvre pour un taux de phosphates sériques stable ≥ 7,00 mg/dl pendant une période de 2 mois ou en présence d'évènements indésirables supplémentaires ou de troubles électrolytiques supplémentaires liés à une hyperphosphatémie prolongée.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Suspendre le traitement par Balversa jusqu'à ce que le taux de phosphates sériques revienne à < 7,00 mg/dl (un test hebdomadaire est recommandé). Initier la prise d'un chélateur de phosphates avec de la nourriture jusqu'à ce que le taux de phosphates soit < 7,00 mg/dl. Reprendre le traitement à la même dose (voir Tableau 1). Une réduction de la dose doit être mise en œuvre pour un taux de phosphates sériques stable ≥ 9,00 mg/dl pendant une période d'un mois ou en présence d'évènements indésirables supplémentaires ou de troubles électrolytiques supplémentaires liés à une hyperphosphatémie prolongée.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	Suspendre le traitement par Balversa jusqu'à ce que le taux de phosphates sériques revienne à < 7,00 mg/dl (un test hebdomadaire est recommandé). Reprendre le traitement au premier palier de dose inférieur (voir Tableau 1). Si le taux de phosphates sériques ≥ 10,00 mg/dl est maintenu pendant > 2 semaines, le traitement par Balversa doit être arrêté définitivement. Prise en charge médicale des symptômes en fonction de la situation clinique (voir rubrique 4.4).
Altération significative de la fonction rénale par rapport aux valeurs initiales ou hypocalcémie de grade 3 due à une hyperphosphatémie.	Balversa doit être arrêté définitivement. Prise en charge médicale en fonction de la situation clinique.

Prise en charge des troubles oculaires

Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib, comme décrit dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Recommandations pour la prise en charge des troubles oculaires liés à l'utilisation de Balversa

Grade de sévérité	Gestion de la dose de Balversa
Grade 1 Absence de symptômes ou symptômes légers, observations cliniques ou diagnostiques uniquement, anormalie au test de grille d'Amsler.	Solliciter un examen ophtalmologique (EO). Si l'EO ne peut être effectué dans les 7 jours, suspendre l'administration de Balversa jusqu'à ce que l'EO puisse être effectué. Si l'EO ne révèle aucun signe de toxicité oculaire, poursuivre l'administration de Balversa à la même dose. Si l'EO révèle une kératite ou une anomalie rétinienne (par ex. RSC[a]), suspendre l'administration de Balversa jusqu'à résolution. Si, d'après l'EO, ces signes sont réversibles en 4 semaines, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant. Lors de la reprise de Balversa, surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant un mois et ensuite, en fonction de la situation clinique. S'il n'y a pas de récurrence, envisager de ré-augmenter la dose.
Grade 2 Modéré, limitant les activités de la vie quotidienne (AVQ) essentielles selon l'âge du patient	Suspendre immédiatement Balversa et solliciter un EO. En l'absence de signes de toxicité oculaire, reprendre le traitement par erdafitinib au palier de dose inférieur suivant dès la résolution. Si, d'après l'EO, ces signes sont résolus (résolution complète ou stabilisation et absence de symptômes) en 4 semaines, reprendre Balversa au palier de dose inférieur suivant. Lors de la reprise de Balversa, surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant un mois et ensuite, en fonction de la situation clinique.
Grade 3 Sévère ou significatif sur le plan médical, sans constituer un danger immédiat pour la vue, limitant les AVQ essentielles à l'autonomie.	Suspendre immédiatement Balversa et solliciter un EO. Si, d'après l'EO, les signes sont résolus (résolution complète ou stabilisation et absence de symptômes) en 4 semaines, l'administration de Balversa peut être reprise à 2 paliers de dose inférieurs. Lors de la reprise de Balversa, surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant un mois et ensuite, en fonction de la situation clinique. En cas de récurrence, envisager l'arrêt définitif du traitement par Balversa.
Grade 4 Conséquences mettant la vue en danger, cécité (20/200 ou moins).	Arrêter définitivement le traitement par Balversa. Surveiller jusqu'à résolution complète ou stabilisation.

[a] RSC : rétinopathie séreuse centrale, voir rubrique 4.4.

Atteintes unguéales, cutanées et des muqueuses

Des changements au niveau des ongles, de la peau et des muqueuses ont été observés avec Balversa. Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib, comme décrit dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Modifications recommandées de la dose en cas d'effets indésirables au niveau des ongles, de la peau et des muqueuses lors de l'utilisation de Balversa

Sévérité de l'effet indésirable	**Balversa**
Trouble unguéal	***Gestion de la dose de Balversa***
Grade 1	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 2	Suspendre Balversa et réévaluer le patient dans 1 à 2 semaines. S'il s'agit de la première survenue de l'événement et qu'il se résorbe à un niveau ≤ grade 1 ou à l'état initial dans les 2 semaines, reprendre à la même dose. Si l'événement est récurrent ou prend > 2 semaines pour se résorber à un niveau ≤ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 3	Suspendre Balversa, avec réévaluation dans 1 à 2 semaines. En cas de résolution à un niveau ≤ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 4	Arrêter Balversa.
Sécheresse cutanée et toxicité cutanée	
Grade 1	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 2	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 3	Suspendre Balversa (jusqu'à 28 jours), avec des réévaluations hebdomadaires de l'état clinique. En cas de résolution à un niveau ≤ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 4	Arrêter Balversa.
Mucite orale	
Grade 1	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 2	Suspendre Balversa si le sujet présente d'autres effets indésirables concomitants de grade 2 liés à l'erdafitinib. Suspendre Balversa si le patient était déjà sous traitement symptomatique depuis plus d'une semaine. Si Balversa est suspendu, réévaluer dans 1 à 2 semaines. S'il s'agit de la première survenue d'une toxicité et qu'elle se résorbe à un niveau ≤ grade 1 ou à l'état initial dans les 2 semaines, reprendre l'administration à la même dose. Si l'événement est récurrent ou prend > 2 semaines pour se résorber à un niveau ≤ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 3	Suspendre Balversa, avec des réévaluations de l'état clinique dans 1 à 2 semaines. En cas de résolution à un niveau ≤ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 4	Arrêter Balversa.

Bouche sèche	
Grade 1	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 2	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 3	Suspendre Balversa (jusqu'à 28 jours), avec des réévaluations hebdomadaires de l'état clinique. En cas de résolution à un niveau ≤ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.

Tableau 5 : Modifications recommandées de la dose en cas d'autres effets indésirables lors de l'utilisation de Balversa

Autres effets indésirables[a]	
Grade 3	Suspendre Balversa jusqu'à résolution de la toxicité à un niveau de grade 1 ou à l'état initial, puis Balversa peut être repris au palier de dose inférieur suivant.
Grade 4	Arrêter définitivement.

a L'ajustement de la dose a été évalué selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (NCI CTCAEv5.0).

Populations particulières

Insuffisance rénale

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Balversa chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de Balversa chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique spécifique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de plus de 85 ans.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'erdafitinib dans la population pédiatrique pour le traitement du carcinome urothélial. La sécurité et l'efficacité de l'erdafitinib chez les patients pédiatriques (< 18 ans) n'ont pas été établies. Les données de sécurité actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8.

Mode d'administration

Balversa doit être administré par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers, avec ou sans nourriture, environ à la même heure chaque jour.
Le pamplemousse et les oranges de Séville doivent être évités pendant le traitement par Balversa en raison d'une forte inhibition du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections oculaires
Avant d'instaurer le traitement par Balversa, un examen ophtalmologique initial comprenant un test de la grille d'Amsler, une évaluation du fond d'œil, une mesure de l'acuité visuelle et, si possible, une tomographie par cohérence optique (TCO) doit être effectué.
Balversa peut provoquer des troubles oculaires, notamment une rétinopathie séreuse centrale (RSC) (terme regroupant le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)) entraînant une altération du champ visuel (voir rubriques 4.7 et 4.8). L'incidence globale de la rétinopathie séreuse centrale était plus élevée chez les patients âgés de ≥ 65 ans (33,3 %) que chez les patients âgés de < 65 ans (28,8 %). Des événements de DEPR ont été rapportés plus fréquemment chez les patients âgés de ≥ 65 ans (6,3 %) que chez les patients âgés de < 65 ans (2,1 %). Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus, ainsi que chez les patients présentant des troubles oculaires cliniquement significatifs, tels que les troubles rétiniens, y compris mais sans s'y limiter, la rétinopathie séreuse centrale, la dégénérescence maculaire/rétinienne, la rétinopathie diabétique et les décollements de rétine antérieurs (voir rubrique 4.8).

Des symptômes de sécheresse oculaire sont survenus chez 16,7 % des patients pendant le traitement par Balversa et étaient de grade 3 ou 4 chez 0,3 % d'entre eux (voir rubrique 4.8). Tous les patients doivent recevoir un traitement prophylactique contre la sécheresse oculaire ou un traitement à l'aide d'un émollient ophtalmique (par exemple des substituts de larmes artificielles, des gels ou des pommades hydratants ou lubrifiants pour les yeux) au moins toutes les 2 heures pendant les heures d'éveil. Une sécheresse oculaire sévère liée au traitement doit être évaluée par un ophtalmologiste.

Effectuer des examens ophtalmologiques comprenant un test de la grille d'Amsler tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement et tous les 3 mois par la suite, et en urgence à tout moment en cas de symptômes visuels (voir rubrique 4.2). En cas d'anomalie, suivre les recommandations du Tableau 3. L'examen ophtalmologique doit comprendre une évaluation de l'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente, une évaluation du fond d'œil et une tomographie par cohérence optique. Une surveillance étroite comprenant des examens ophtalmologiques cliniques doit être effectuée chez les patients qui ont repris Balversa après un événement indésirable oculaire.

En cas de RSC, le traitement par Balversa doit être interrompu et définitivement arrêté s'il n'y a pas de résolution dans les 4 semaines ou si l'événement est d'une gravité de grade 4. En cas d'effets indésirables oculaires, suivre les recommandations sur les modifications de la dose (voir rubrique 4.2, Prise en charge des troubles oculaires).

Hyperphosphatémie
Balversa peut provoquer une hyperphosphatémie. Une hyperphosphatémie prolongée peut entraîner une minéralisation des tissus mous, une calcinose cutanée, une calciphylaxie non urémique, une hypocalcémie, une anémie, une hyperparathyroïdie secondaire, des crampes musculaires, une activité convulsive, un allongement de l'intervalle QT et des arythmies. Une hyperphosphatémie a été rapportée au début du traitement par Balversa, la plupart des événements survenant au cours des 3-4 premiers mois et les événements de grade 3 survenant au cours du premier mois.

Surveiller la survenue d'une hyperphosphatémie tout au long du traitement. L'apport alimentaire en phosphates doit être restreint (600-800 mg par jour) et l'utilisation concomitante d'agents susceptibles d'augmenter les taux de phosphates sériques doit être évitée en cas de taux de phosphates sériques ≥ 5,5 mg/dl (voir rubrique 4.2). L'apport de vitamine D chez les patients recevant de l'erdafitinib n'est pas recommandé en raison de sa contribution potentielle à l'augmentation des taux de phosphates et de calcium sériques.

Si le taux de phosphates sériques est supérieur à 7,0 mg/dl, envisager d'ajouter un chélateur de phosphates oral jusqu'à ce que le taux de phosphates sériques revienne à < 7,0 mg/dl. Envisager de suspendre, de réduire la dose ou d'arrêter définitivement Balversa en fonction de la durée et de la sévérité de l'hyperphosphatémie conformément au Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Utilisation avec des produits connus pour allonger l'intervalle QT
La prudence est conseillée lorsque Balversa est administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes, tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple, quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol, ibutilide), les antibiotiques macrolides, les ISRS (par exemple, citalopram, escitalopram), la méthadone, la moxifloxacine et les antipsychotiques (par exemple, halopéridol et thioridazine).

Hypophosphatémie
Une hypophosphatémie peut survenir au cours du traitement par Balversa. Le taux de phosphates sériques doit être surveillé pendant le traitement par erdafitinib et les périodes d'interruption de traitement par erdafitinib. Si le taux de phosphates sériques est inférieur aux valeurs normales, le traitement hypophosphatémiant et les restrictions alimentaires réduisant l'apport de phosphates (le cas échéant) doivent être interrompus. Une hypophosphatémie sévère peut se manifester par une confusion, convulsions, des signes neurologiques focaux, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, une faiblesse musculaire, une rhabdomyolyse et une anémie hémolytique. Pour les modifications de la dose, voir la rubrique 4.2. Les réactions d'hypophosphatémie ont été de Grade 3-4 chez 1,0 % des patients.

Troubles unguéaux
Des troubles unguéaux, y compris une onycholyse, une altération de la couleur unguéale et un périonyxis, peuvent survenir très fréquemment lors d'un traitement par Balversa (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes de toxicité pour les ongles. Les patients doivent être conseillés sur les traitements préventifs tels que les bonnes pratiques d'hygiène, les fortifiants pour les ongles en vente libre si nécessaire et la surveillance des signes d'infection. Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib, comme décrit dans le Tableau 4.

Troubles de la peau
Des troubles de la peau, notamment une sécheresse cutanée, une érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), une alopécie et un prurit, peuvent survenir très fréquemment lors du traitement par Balversa (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés et appliquer des soins de support tels qu'éviter de s'exposer inutilement à la lumière du soleil et d'utiliser excessivement le savon et les bains. Les patients doivent utiliser régulièrement des crèmes hydratantes et éviter les produits parfumés. Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib tel que décrit dans le Tableau 4

Réactions de photosensibilité
Il convient d'être prudent lors de l'exposition au soleil en portant des vêtements protecteurs et/ou en appliquant un écran solaire en raison du risque potentiel de réactions de phototoxicité associées au traitement par Balversa.

Troubles muqueux
Une stomatite et une sécheresse buccale peuvent survenir très fréquemment lors d'un traitement par Balversa (voir rubrique 4.8). Il convient de conseiller aux patients de consulter un médecin en cas d'aggravation des symptômes. Les patients doivent être surveillés et appliquer des soins de support tels qu'une bonne hygiène buccale, des bains de bouche au bicarbonate de soude 3 ou 4 fois par jour si nécessaire et éviter les aliments épicés et/ou acides. Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib, comme décrit dans le Tableau 4.

Examens de laboratoire
Des élévations de la créatinine, une hyponatrémie, des élévations des transaminases et une anémie ont été rapportées chez des patients traités par Balversa (voir rubrique 4.8). Une numération-formule sanguine et des analyses des paramètres biochimiques sériques doivent être effectuées régulièrement pendant le traitement par Balversa afin de surveiller ces changements.

Toxicité sur la reproduction et le développement
Sur la base du mécanisme d'action et des résultats des études de reproduction animale, l'erdafitinib est embryotoxique et tératogène (voir rubrique 5.3). Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace avant et pendant le traitement, et durant le mois qui suit la dernière prise (voir rubrique 4.6). Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'ils doivent utiliser un moyen de contraception efficace (par exemple, un préservatif) et ne pas donner ou conserver de sperme pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière prise de Balversa (voir rubrique 4.6).

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'effectuer un test de grossesse à l'aide d'un test très sensible avant d'initier le traitement par Balversa.

Association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C9 ou du CYP3A4
L'utilisation concomitante de Balversa et d'inhibiteurs modérés du CYP2C9 ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 nécessite un ajustement de la dose (voir rubrique 4.5).

Association avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4
L'utilisation concomitante de Balversa et d'inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante de Balversa avec des inducteurs modérés du CYP3A4 nécessite un ajustement de la dose (voir rubrique 4.5).

Association avec des contraceptifs hormonaux
L'administration concomitante de Balversa peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent être informées qu'elles doivent utiliser un contraceptif alternatif non affecté par les inducteurs enzymatiques (par exemple, un dispositif intra-utérin non hormonal) ou un contraceptif non hormonal supplémentaire (par exemple, un préservatif) pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après la dernière dose de Balversa (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur Balversa

Inhibiteurs modérés du CYP2C9 ou inhibiteurs puissants du CYP3A4
L'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP2C9 ou d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente l'exposition à l'erdafitinib et peut entraîner une augmentation de la toxicité liée au médicament. Les rapports moyens (IC à 90 %) pour la C_{max} et l'ASC_{∞} de l'erdafitinib étaient respectivement de 121 % (99,9 , 147) et 148 % (120 , 182) en cas d'administration concomitante avec le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4, par rapport à l'erdafitinib seul. La C_{max} de l'erdafitinib était de 105 % (IC à 90 % : 86,7 , 127) et l'ASC_{∞} était de 134 % (IC à 90 % : 109 , 164) en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, par rapport à l'erdafitinib seul. Envisager des agents alternatifs avec un potentiel d'inhibition enzymatique nul ou minimal. Si Balversa est administré de façon concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP2C9 ou un inhibiteur puissant du CYP3A4 (tel que itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, fluconazole, miconazole, céritinib, clarithromycine, télithromycine, elvitégravir, ritonavir, paritaprévir, saquinavir, néfazodone, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodarone, pipérine), réduire la dose de Balversa au palier de dose inférieur suivant en fonction de la tolérance (voir rubrique 4.2). Si l'inhibiteur modéré du CYP2C9 ou l'inhibiteur puissant du CYP3A4 est arrêté, la dose de Balversa peut être ajustée en fonction de la tolérance (voir rubrique 4.4).

Le pamplemousse et les oranges de Séville doivent être évités pendant le traitement par Balversa en raison d'une forte inhibition du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4
L'administration concomitante avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et inducteur faible du CYP2C9, entraîne une diminution de l'exposition à l'erdafitinib. Les rapports moyens de la C_{max} et de l'ASC_{∞} de l'erdafitinib étaient respectivement de 65,4% (IC à 90 % : 60,8 , 70,5) et de 37,7 % (IC à 90 % : 35,4 , 40,2) en cas d'administration concomitante avec la carbamazépine par rapport à l'erdafitinib seul. Éviter l'administration concomitante de Balversa et d'un inducteur puissant du CYP3A4 (tel que apalutamide, enzalutamide, lumacaftor, ivosidénib, mitotane, rifapentine, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis). Si Balversa est administré en même temps qu'un inducteur modéré du CYP3A4 (tel que dabrafénib, bosentan, cénobamate, élagolix, éfavirenz, étravirine, lorlatinib, mitapivat, modafinil, pexidartinib, phénobarbital, primidone, répotrectinib, rifabutine, sotorasib, éthyle de télotristat), la dose doit être prudemment augmentée de 1 à 2 mg et ajustée progressivement toutes les deux à trois semaines sur la base d'une surveillance clinique des effets indésirables, sans dépasser 9 mg. Si l'inducteur modéré du CYP3A4 est arrêté, la dose de Balversa peut être ajustée en fonction de la tolérance (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Effets de Balversa sur d'autres médicaments

Principaux substrats des isoformes du CYP (y compris les contraceptifs hormonaux)
Les rapports moyens de la C_{max} et de l'ASC_{∞} du midazolam (un substrat sensible du CYP3A4) étaient respectivement de 86,3 % (IC à 90 % : 73,5 , 101) et de 82,1 % (IC à 90 % : 70,8 , 95,2) en cas d'administration concomitante avec l'erdafitinib, par rapport au midazolam seul. L'erdafitinib n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du midazolam. Cependant, il ne peut être exclu que l'induction du CYP3A4 après l'administration de Balversa seul ou après l'administration de Balvesa de façon concomitante avec un autre inducteur du CYP3A4 puisse réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux.
Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent être informées qu'elles doivent utiliser un contraceptif alternatif non affecté par les inducteurs enzymatiques (par exemple, un dispositif intra-utérin non hormonal) ou un contraceptif non hormonal supplémentaire (par exemple, un préservatif) pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après la dernière dose de Balversa (voir rubrique 4.4).

Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)
L'erdafitinib est un inhibiteur de la P-gp. L'administration concomitante de Balversa et de substrats de la P-gp peut augmenter leur exposition systémique. Les substrats de la P-gp à index thérapeutique étroit administrés par voie orale (tels que colchicine, digoxine, dabigatran et apixaban) doivent être pris au moins 6 heures avant ou après l'erdafitinib afin de minimiser le risque d'interactions potentielles.

Substrats du transporteur de cations organiques 2 (OCT2)
Les rapports moyens de la C_{max} et de l'ASC_{∞} de la metformine (un substrat sensible de l'OCT2) étaient respectivement de 109 % (IC à 90 % : 90,3 , 131) et de 114 % (IC à 90 % : 93,2 , 139) en cas d'administration concomitante avec l'erdafitinib par rapport à la metformine seule. L'erdafitinib n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine.

Médicaments susceptibles de modifier les taux de phosphates sériques
Chez les patients recevant Balversa, les médicaments susceptibles de modifier les taux de phosphates sériques doivent être évités jusqu'à l'évaluation du taux de phosphates sériques entre le 14^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement, en raison de l'impact potentiel sur la décision d'augmenter la dose.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes
Sur la base du mécanisme d'action et des résultats des études de reproduction animale, l'erdafitinib peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace avant et pendant le traitement, et pendant 1 mois après la dernière prise de Balversa. Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'ils doivent utiliser un moyen de contraception efficace (par

exemple, un préservatif) et ne pas donner ou conserver de sperme pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière prise de Balversa.

L'administration concomitante de Balversa peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent être informées qu'elles doivent utiliser un contraceptif alternatif non affecté par les inducteurs enzymatiques (par exemple, un dispositif intra-utérin non hormonal) ou un contraceptif non hormonal supplémentaire (par exemple, un préservatif) pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière dose de Balversa (voir rubrique 4.5).

Test de grossesse
Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'effectuer un test de grossesse à l'aide d'un test très sensible avant d'initier le traitement par Balversa.

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'erdafitinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base du mécanisme d'action et des résultats des études de reproduction animale, Balversa ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par l'erdafitinib.

Si Balversa est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle prend Balversa, informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus et la conseiller sur les options cliniques et thérapeutiques possibles. Il doit être conseillé aux patientes de contacter leur professionnel de la santé en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse pendant le traitement par Balversa et jusqu'à un mois après.

Allaitement
Il n'existe pas de données sur la présence de l'erdafitinib dans le lait maternel, ni sur les effets de l'erdafitinib sur l'enfant allaité ou sur la production de lait.
Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière prise de Balversa.

Fertilité
Il n'existe pas de données chez l'homme sur l'impact de l'erdafitinib sur la fertilité. Aucune étude de fertilité animale dédiée n'a été menée avec l'erdafitinib (voir rubrique 5.3). Sur la base d'une évaluation préliminaire de la fertilité dans des études animales générales (voir rubrique 5.3) et de la pharmacologie de l'erdafitinib, une altération de la fertilité masculine et féminine ne peut pas être exclue.

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

Balversa a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des troubles oculaires tels que la rétinopathie séreuse centrale ou la kératite ont été observés avec les inhibiteurs du FGFR et avec le traitement par Balversa. Si les patients présentent des symptômes liés au traitement affectant leur vision, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas et n'utilisent pas de machines jusqu'à ce que l'effet disparaisse (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperphosphatémie (78,5 %), la diarrhée (55,5 %), la stomatite (52,8 %), la bouche sèche (39,9 %), l'appétit diminué (31,7 %), l'anémie (28,2 %), la sécheresse cutanée (28,0 %), la rétinopathie séreuse centrale (28,0 %), la constipation (27,3 %), la dysgueusie (26,3 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) (25,5 %), l'alopécie (23,2 %), l'asthénie (23,0 %), l'alanine aminotransférase augmentée (21,7 %), l'onycholyse (21,7 %), la fatigue (20,3 %), les nausées (18,6 %), le poids diminué (18,4 %), l'aspartate aminotransférase augmentée (18,0 %), la sécheresse oculaire (16,7 %), l'altération de la couleur unguéale (15,9 %), les

vomissements (13,8 %), la créatinine sanguine augmentée (13,8 %), l'hyponatrémie (13,4 %), le périonyxis (12,5 %), la dystrophie unguéale (11,9 %), l'onychomadèse (11,5 %), l'épistaxis (10,6 %), le trouble unguéal (10,2 %) et la douleur abdominale (10,0 %).
Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient la stomatite (10,6 %), l'hyponatrémie (8,8 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (7,9 %), l'onycholyse (4,8 %), la diarrhée (4,0 %), l'hyperphosphatémie (2,9 %), l'appétit diminué (2,5 %) et la dystrophie unguéale (2,5 %). Les évènements indésirables apparus sous traitement (EIST) reliés de Grade 3 ou 4 (47,6 % vs 43,5 %) et les évènements indésirables graves reliés (14,6 % vs 10,5 %) ont été signalés plus fréquemment chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients de moins de 65 ans.

Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose sont survenus chez 59,7 % des patients. La stomatite (15,4 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (9,6 %), l'onycholyse (7,3 %) et l'hyperphosphatémie (5,2 %) ont été les événements indésirables les plus fréquents entraînant une réduction de la dose.

Des effets indésirables conduisant à l'interruption du traitement sont survenus chez 19,4 % des patients. Le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (1,7 %) et la stomatite (1,5 %) ont été les événements indésirables les plus fréquents entraînant des interruptions de traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Le profil de sécurité est basé sur les données regroupées de 479 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique qui ont été traités par Balversa dans le cadre des études cliniques. Les patients ont été traités par Balversa à la dose initiale de 8/9 mg par voie orale une fois par jour. La durée médiane du traitement était de 4,8 mois (de 0,1 à 43,4 mois).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont répertoriés ci-dessous dans le Tableau 6 par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

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

Tableau 6 : Effets indésirables identifiés dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet Indésirable**
Affections endocriniennes	fréquent	hyperparathyroïdisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	très fréquent	hyperphosphatémie, hyponatrémie, appétit diminué
	fréquent	hypercalcémie, hypophosphatémie
Affections du système nerveux	très fréquent	dysgueusie
Affections oculaires	très fréquent	rétinopathie séreuse centrale[a], sécheresse oculaire
	fréquent	kératite ulcérative; kératite, conjonctivite, xérophtalmie, cataracte, blépharite, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections vasculaires	peu fréquent	calcification vasculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	très fréquent	épistaxis
	fréquent	sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales	très fréquent	diarrhée, stomatite[b], bouche sèche, constipation, nausées, vomissements, douleur abdominale
	fréquent	dyspepsie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent	périonyxis, onycholyse, onychomadèse, dystrophie unguéale, trouble unguéal, altération de la couleur unguéale, érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopécie, sécheresse cutanée
	fréquent	onychalgie, onychoclasie, striures unguéales, fissures cutanées, prurit, exfoliation cutanée, xérodermie, hyperkératose, lésion de la peau, eczéma, rash
	peu fréquent	saignement du lit de l'ongle, gêne unguéale, atrophie cutanée, érythème palmaire, toxicité cutanée
Affections du rein et des voies urinaires	fréquent	insuffisance rénale aiguë, atteinte de la fonction rénale, insuffisance rénale
Affections hépatobiliaires	fréquent	cytolyse hépatique, fonction hépatique anormale, hyperbilirubinémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	très fréquent	asthénie, fatigue
	peu fréquent	sécheresse des muqueuses
Affections hématologiques et du système lymphatique	très fréquent	anémie
Investigations	très fréquent	poids diminué, créatinine sanguine augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée

[a] Rétinopathie séreuse centrale inclut décollement de la rétine, décollement du vitré, œdème rétinien, rétinopathie, choriorétinopathie, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire, décollement maculaire, décollement rétinien séreux, liquide sous-rétinien, épaississement rétinien, choriorétinite, rétinopathie séreuse, maculopathie, épanchement choroïdien, vision trouble, défauts visuels, baisse de l'acuité visuelle.

[b] Stomatite inclut ulcération buccale.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Rétinopathie séreuse centrale (RSC)

Des effets indésirables de type RSC ont été rapportés chez 31,5 % des patients avec un délai médian d'apparition de ces évènements de 51 jours, tous grades confondus (voir rubrique 4.4). Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la vision trouble, la choriorétinopathie, le décollement de l'EPR, la baisse de l'acuité visuelle, les défauts visuels, le décollement de la rétine, la rétinopathie et le liquide sous-rétinien. Des cas de RSC de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 2,7 % des patients. La majorité des évènements de rétinopathie séreuse centrale sont survenus dans les 90 premiers jours de traitement. A la date de clôture des données, la RSC s'était résorbée pour 43,0 % des patients. Chez les patients avec une RSC, 11,3 % ont eu une interruption de traitement et 14,6 % ont eu une réduction de la dose. 3,3 % des patients ont cessé de prendre Balversa pour les raisons suivantes : décollement de l'EPR (1,7 %), choriorétinopathie (0,6 %), baisse de l'acuité visuelle (0,6 %), maculopathie (0,4 %), vision trouble (0,2 %), défauts visuels (0,2 %), décollement de la rétine (0,2 %) et liquide sous-rétinien (0,2 %).

Autres troubles oculaires

Des troubles oculaires (autres que la rétinopathie séreuse centrale) ont été rapportés chez 36,3 % des patients. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la sécheresse oculaire (16,7 %) et la conjonctivite (9,8 %) et l'augmentation de la sécrétion lacrymale (9,2 %). Parmi les patients ayant présenté des événements, la dose a été réduite chez 4,8 % et le traitement a été interrompu chez 6,7 %. 1,3 % des patients ont interrompu le traitement par erdafitinib en raison de troubles oculaires. Le délai médian d'apparition des troubles oculaires était de 53 jours (voir rubrique 4.4).

Troubles unguéaux
Des troubles unguéaux ont été rapportés chez 62,6 % des patients. Les événements les plus fréquemment rapportés incluaient l'onycholyse (21,7 %), l'altération de la couleur unguéale (15,9 %), le périonyxis (12,5 %), la dystrophie unguéale (11,9 %) et l'onychomadèse (11,5 %). L'incidence des troubles unguéaux a augmenté après le premier mois d'exposition. Le délai médian d'apparition des troubles unguéaux, tous grades confondus, était de 63 jours.

Troubles de la peau
Des troubles de la peau ont été rapportés chez 54,5 % des patients. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la sécheresse cutanée (28 %) et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (25,5 %). Le délai médian d'apparition des troubles de la peau, tous grades confondus, était de 47 jours.

Troubles gastro-intestinaux
Des troubles gastro-intestinaux ont été rapportés chez 83,9 % des patients. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (55,5 %), la stomatite (52,8 %) et la bouche sèche (39,9 %). Le délai médian d'apparition des troubles gastro-intestinaux, tous grades confondus, était de 15 jours.

Hyperphosphatémie et minéralisation des tissus mous
L'erdafitinib peut provoquer une hyperphosphatémie. L'augmentation des concentrations de phosphates est un effet pharmacodynamique attendu et transitoire (voir rubrique 5.1). L'hyperphosphatémie a été rapportée comme un événement indésirable chez 78,5 % des patients traités par Balversa. L'hyperphosphatémie a été rapportée rapidement après le début du traitement par erdafitinib, les événements de grade 1-2 survenant généralement au cours des 3 ou 4 premiers mois et les événements de grade 3 survenant au cours du premier mois. Le délai médian d'apparition d'un événement d'hyperphosphatémie, tous grades confondus, était de 16 jours. Une calcification vasculaire a été observée chez 0,2 % des patients traités par Balversa (voir rubrique 4.2). Une hypercalcémie et une hyperparathyroïdisme ont été observées chez, respectivement, 6,1 % et 2,9 % des patients traités par Balversa (voir Tableau 2 dans la rubrique 4.2).

Hypophosphatémie
L'erdafitinib peut entraîner une hypophosphatémie. Une hypophosphatémie a été observée chez 5,6 % des patients. Les réactions d'hypophosphatémie étaient de grade 3-4 chez 1,0 % des patients. Le délai médian d'apparition des réactions de grade 3 était de 140 jours. Aucun de ces événements n'a été grave, n'a conduit à l'arrêt du traitement ou à une réduction de la dose. Une interruption de la dose est survenue chez 0,2 % des patients.

Résultats de laboratoire anormaux
Des résultats de laboratoire anormaux (autres que l'hyperphosphatémie, qui est décrite séparément) ont été observés chez 53,4 % des patients. Les anomalies de laboratoire les plus fréquemment rapportées étaient l'anémie (28,2 % (135 patients), délai médian d'apparition de 44 jours, 38,5 % (52/135) résolue), l'alanine aminotransférase augmentée (21,7 % (104 patients), délai médian d'apparition de 41 jours, 75 % (78/104) résolue), l'aspartate aminotransférase augmentée (18 % (86 patients), délai médian d'apparition de 37 jours, 73,3 % (63/86) résolue), la créatinine sanguine augmentée (14,2 % (68 patients), délai médian d'apparition de 57 jours, 44,1 % (30/68) résolue) et l'hyponatrémie (13,4 % (64 patients), délai médian d'apparition de 55 jours, 51.6% (33/64) résolue).

Population pédiatrique
Une accélération de la croissance et une épiphysiolyse de la tête fémorale ont été signalées chez des patients pédiatriques (< 18 ans) ayant reçu de l'erdafitinib lors d'essais cliniques menés en dehors de l'indication autorisée, ainsi que lors d'utilisations non conformes au document de référence dans le cadre du suivi post-commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage de Balversa. En cas de surdosage, Balversa doit être arrêté et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place jusqu'à diminution ou disparition de la toxicité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EN01

Mécanisme d'action
L'erdafitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase pan-récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR).

Effets pharmacodynamiques

Phosphates sériques
L'erdafitinib augmente la concentration sérique de phosphates, un effet secondaire à l'inhibition du FGFR (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Efficacité et sécurité cliniques
L'efficacité de Balversa a été évaluée dans la Cohorte 1 de l'étude BLC3001, une étude de Phase 3, randomisée, en ouvert et multicentrique visant à évaluer la survie globale (SG) de l'erdafitinib par rapport à la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine) chez des patients atteints d'un cancer urothélial avancé (non résécable ou métastatique) présentant des altérations sélectionnées du gène FGFR, qui ont progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs, dont au moins 1 comprenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1) (anti-PD-(L)-1) utilisé dans le cadre d'un traitement localement avancé non résécable ou métastatique. Les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une immunothérapie néoadjuvante ou adjuvante et présentant une progression de la maladie dans les 12 mois suivant la dernière dose sont considérés comme ayant reçu un traitement systémique au stade métastatique. Les patients ont été exclus de l'étude s'ils présentaient une maladie cardiovasculaire non contrôlée au cours des 3 mois précédents ou un allongement de l'intervalle QTc de grade 2 ou plus (≥ 481 ms) et une altération de la cicatrisation des plaies, ainsi que les patients qui présentaient une rétinopathie séreuse centrale ou un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, quel qu'en soit le grade.
Les principales données d'efficacité sont basées sur 266 patients ayant reçu un traitement anti-PD-(L)1 antérieur et randomisés pour recevoir soit l'erdafitinib (8 mg avec une augmentation de la dose individualisée jusqu'à 9 mg si le taux de phosphates sériques était < 9,0 mg/dl et s'il n'y avait pas de toxicité liée au médicament) soit la chimiothérapie (docétaxel 75 mg/m^2 une fois toutes les 3 semaines ou vinflunine 320 mg/m^2 une fois toutes les 3 semaines).

Dans l'étude, les patients éligibles devaient présenter au moins une des fusions de gènes FGFR suivantes : FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 ; ou une des mutations suivantes du gène FGFR3 : R248C, S249C, G370C, Y373C. L'éligibilité moléculaire a été déterminée à l'aide des résultats FGFR centraux (74,6 %) ou locaux (25,4 %). Les analyses des échantillons de tumeurs testés au laboratoire central pour les altérations génétiques du FGFR ont été effectuées à l'aide du kit Therascreen FGFR RGQ RT-PCR de Qiagen. Les analyses historiques des échantillons de tumeurs ou de sang effectuées dans les laboratoires locaux étaient basées sur des techniques locales de séquençage de nouvelle génération (NGS). Parmi le nombre limité de patients inclus à l'aide de tests locaux et qui disposaient d'échantillons de tumeurs pour un test de confirmation, une concordance de 75,6 % a été observée lors de l'analyse à l'aide du test central. Dans la cohorte de l'étude, 99,2 % des patients présentaient des altérations génétiques FGFR (2 patients ne présentaient pas d'altérations FGFR : 80,8 % des patients présentaient des mutations FGFR3, 16,5 % des patients présentaient des fusions FGFR3 et 1,9 % des patients présentaient à la fois des mutations et des fusions FGFR3). Aucun patient présentant d'altération FGFR2 n'a été observé dans cette cohorte de l'étude. Une tumeur présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement est une tumeur présentant au moins une des fusions de gènes FGFR suivantes : FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 ; ou une des mutations suivantes du gène FGFR3 : R248C, S249C, G370C, Y373C. Tous les patients de la cohorte de l'étude présentant des altérations FGFR avaient au moins une altération FGFR3. L'altération FGFR3-S249C était la plus répandue (46,6 %), suivie de l'altération FGFR3-Y373C (16,9 %) et de la fusion FGFR3-TACC3 (9,8 %).

Les caractéristiques démographiques des patients étaient équilibrées entre les groupes traités par l'erdafitinib et par chimiothérapie. L'âge médian au moment de la sélection de l'étude était de 67 ans (de 32 à 86 ans). La majorité des patients étaient âgés de 65 ans ou plus : 19,9 % étaient âgés de 65 à 69 ans, 19,9 % de 70 à 74 ans et 21,1 % de 75 ans ou plus. La majorité des patients étaient de sexe masculin (71,4 %), d'origine ethnique blanche (54,1 %) et originaires d'Europe (60,9 %).

Tous les patients présentaient un carcinome à cellules transitionnelles, avec un faible pourcentage (5,3 %) de patients présentant des composantes mineures (< 50 % au total) d'autres variants histologiques. La localisation primaire de la tumeur était le tractus supérieur pour 33,5 % des patients et le tractus inférieur pour 66,5 %. Les patients avaient un indice ECOG initial de 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) ou 2 (9,4 %).

Tous les patients avaient déjà reçu au moins une ligne de traitement anticancéreux et devaient avoir reçu un anti-PD-(L)-1. Les thérapies anti-PD-(L)1 les plus fréquemment reçues comprenaient le pembrolizumab (35,3 %), l'avélumab (22,2%) et l'atézolizumab (19,5 %). Un traitement préalable par chimiothérapie n'était pas obligatoire, cependant la majorité des patients (89,1 %) ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure. Presque tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine (89,7 % dans le groupe erdafitinib, 85,4 % dans le groupe chimiothérapie) : le plus souvent à base de cisplatine (55,9 % dans le groupe erdafitinib, 45,4 % dans le groupe chimiothérapie) ou à base de carboplatine (27,2 % dans le groupe erdafitinib, 31,5 % dans le groupe chimiothérapie).

Le critère de jugement principal d'efficacité était la Survie Globale (SG). L'évaluation de la réponse radiographique a été effectuée par les investigateurs conformément aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1) jusqu'à progression de la maladie, toxicité intolérable, retrait du consentement, ou décision de l'investigateur d'interrompre le traitement ou fin de l'étude, selon ce qui s'est produit en premier. La Survie Sans Progression (SSP), le Taux de Réponse Objective (TRO) et la Durée de la Réponse ont été inclus comme critères de jugement secondaires d'efficacité.

Le traitement par l'erdafitinib a montré une amélioration statistiquement significative de la SG pour les patients traités par l'erdafitinib, l'erdafitinib prolongeant la SG par rapport au traitement par chimiothérapie (SG médiane de 12,1 vs. 7,8 mois (voir Tableau 7).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résumé des résultats d'efficacité de la Cohorte 1 de l'étude BLC3001

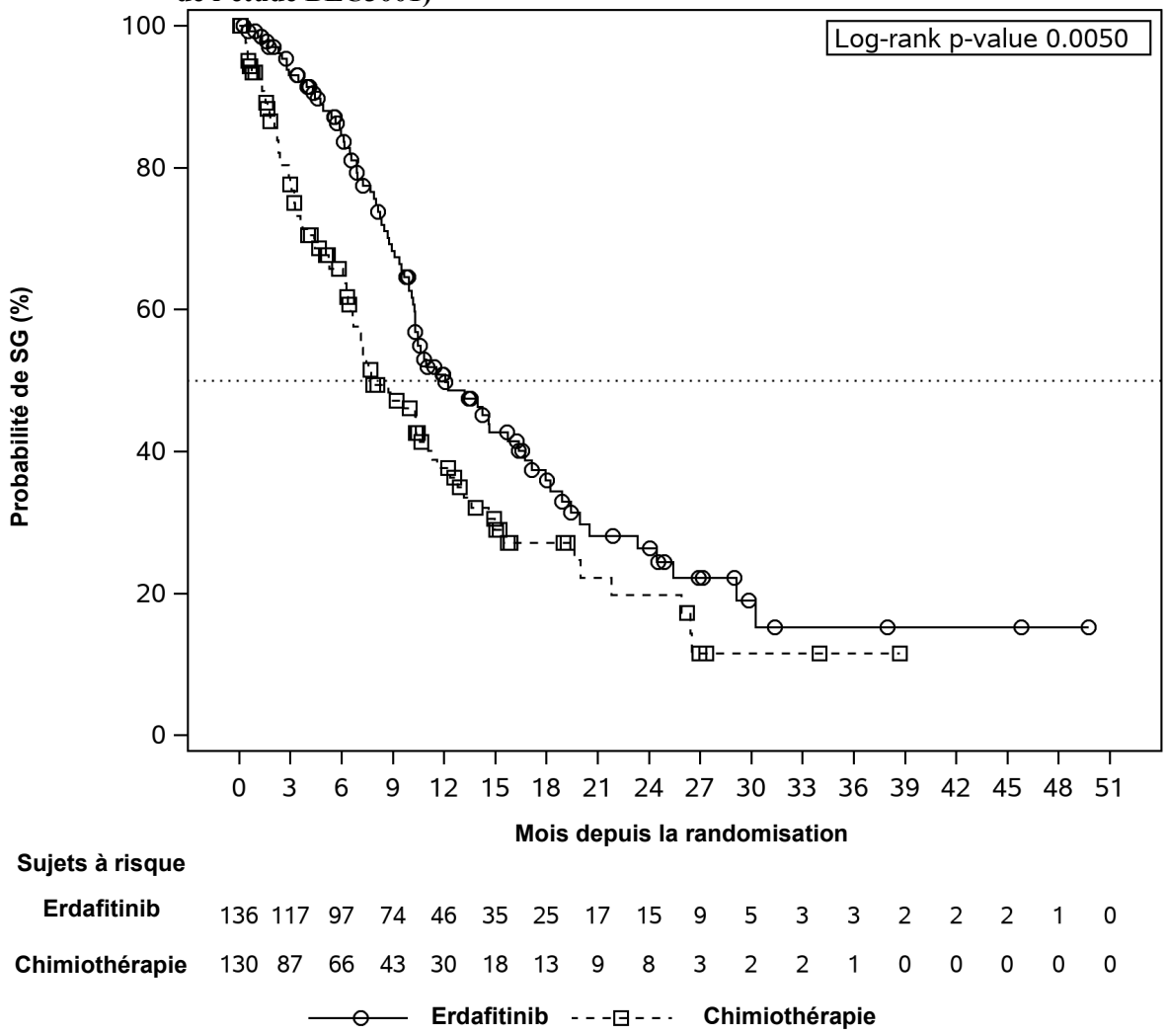
	Erdafitinib (N = 136)	**Chimiothérapie (N = 130)**
Survie Globale (SG)		
Nombre d'événements (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	12,06 (10,28 , 16,36)	7,79 (6,54 , 11,07)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,64 (0,44 , 0,93)[a]	
Valeur de p	0,0050	
Survie sans progression (SSP)		
Nombre d'événements (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,55 (4,40 , 5,65)	2,73 (1,81 , 3,68)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,58 (0,41 , 0,82)[a]	
Valeur de p	0,0002	
Taux de réponse objective (TRO), confirmé		
TRO (RC + RP)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Durée de la réponse (DR) Evaluée, confirmée par l'investigateur		
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,55 (4,17 , 8,31)	5,75 (4,86 , 7,16)

Toutes les valeurs de p rapportées sont bilatérales.

[a] Les intervalles de confiance répétés sont fournis.

La courbe de Kaplan-Meier de la SG pour les deux groupes de traitement est présentée dans la Figure 1.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de Survie Globale - Analyse non stratifiée (Cohorte 1 de l'étude BLC3001)



Patients âgés
Dans l'étude clinique de Balversa, 60,9 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus (39,8 % avaient entre 65 et 75 ans et 21,1 % des patients avaient 75 ans et plus). Aucune différence globale dans l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les adultes plus jeunes.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec l'erdafitinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le carcinome urothélial (voir rubriques 4.2 et 4.8 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration de doses uniques et de doses répétées une fois par jour, l'exposition à l'erdafitinib (concentration plasmatique maximale observée [C_{max}] et aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps [ASC]) a augmenté de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses allant de 0,5 à 12 mg. L'état d'équilibre a été atteint après 2 semaines d'administration quotidienne et le taux d'accumulation moyen a été multiplié par 4 chez les patients atteints de cancer. Après administration de 8 mg une fois par jour, qui est la dose initiale proposée, à l'état d'équilibre, les valeurs moyennes (coefficient de variation [CV %]) de la C_{max}, de l'ASC_{τ} et de la concentration plasmatique minimale observée (C_{min}) de l'erdafitinib étaient respectivement de 1 399 ng/ml (50,8 %), 29 268 ng.h/ml (59,9 %) et 936 ng/ml (64,9 %) chez les patients atteints de cancer. Les fluctuations quotidiennes des concentrations plasmatiques de l'erdafitinib étaient faibles,

avec un rapport moyen (CV %) entre le pic et le creux de 1,47 (23 %) à l'état d'équilibre lors de l'administration quotidienne.

Absorption
Après l'administration orale d'une dose unique, le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) était de 2,5 heures (intervalle : 2 à 6 heures) chez les volontaires sains et l'absorption orale est presque complète.

Effet de l'alimentation
L'administration d'erdafitinib à des volontaires sains, à jeun ou avec un repas riche en graisses n'a pas entraîné de modifications cliniquement pertinentes de la C_{max} et de l'ASC. L'ASC_{∞} et la C_{max} moyennes diminuent respectivement de 6 % et de 14 % lorsque l'erdafitinib est administré de façon concomitante à un repas riche en graisses. Le temps médian pour atteindre le t_{max} a été retardé d'environ 1,5 heure avec la prise de nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution
Le volume apparent de distribution moyen de l'erdafitinib chez les patients atteints de cancer était de 0,411 l/kg. L'erdafitinib s'est lié à 99,7 % aux protéines plasmatiques humaines, préférentiellement à l'α1 glycoprotéine acide.

Biotransformation
Le métabolisme est la principale voie d'élimination de l'erdafitinib. Chez l'homme, l'erdafitinib est principalement métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4 pour former le métabolite principal O déméthylé. La contribution du CYP2C9 et du CYP3A4 à la clairance totale de l'erdafitinib est estimée à 39 % et 20 %, respectivement. L'erdafitinib sous forme inchangée était la principale fraction liée au médicament présente dans le plasma, il n'y avait pas de métabolites circulants.

Élimination
Chez les patients atteints de cancer, la clairance totale apparente moyenne (Cl/F) de l'erdafitinib était de 0,362 l/h.
La demi-vie effective moyenne de l'erdafitinib chez les patients atteints de cancer était de 58,9 heures.

Jusqu'à 16 jours après l'administration orale d'une dose unique de [^{14}C]-erdafitinib radiomarqué, 69 % de la dose ont été retrouvés dans les selles (14 à 21 % sous forme d'erdafitinib inchangée) et 19 % dans les urines (13 % sous forme d'erdafitinib inchangée) chez les volontaires sains.

Populations particulières
Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée en fonction de l'âge (21 - 92 ans), du sexe, de l'origine ethnique (caucasiens, hispaniques ou asiatiques), du poids corporel (36 - 166 kg), de l'insuffisance rénale légère ou modérée et de l'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a pas été étudiée chez les enfants.

Insuffisance rénale
Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée entre les sujets présentant une fonction rénale normale (-DFG-MDRD absolu [débit de filtration glomérulaire absolu à l'aide de la formule *Modification of Diet in Renal Disease*] ≥ 90 ml/min) et les sujets présentant une insuffisance rénale légère (-DFG-MDRD absolu60 à 89 ml/min) et modérée (DFG-MDRD absolu 30 à 59 ml/min) d'après l'analyse pharmacocinétique de population. Aucune information n'est disponible pour les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFG-MDRD absolu inférieur à 30 ml/min) ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse en raison de la rareté des données pharmacocinétiques (n = 7, 0,8 %).

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de l'erdafitinib a été étudiée chez des participants présentant une insuffisance hépatique préexistante légère (n = 8) ou modérée (n = 8) (classe A et B de Child-Pugh, respectivement) et chez des participants contrôles sains présentant une fonction hépatique normale (n = 8). L'ASC_{∞} totale était respectivement de 82 % et 61 % chez les participants présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} totale était respectivement de 83 % et 74 % chez les participants présentant une insuffisance hépatique légère et modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. L'ASC_{∞} libre était respectivement de 95 % et 88 % chez les participants présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} libre était respectivement de 96 % et 105 % chez les participants présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. La pharmacocinétique de l'erdafitinib chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère est inconnue en raison de données limitées.

Interactions médicamenteuses

Effet des inhibiteurs de la P-gp sur l'erdafitinib
L'erdafitinib est un substrat de la P-gp. Les inhibiteurs de la P-gp ne devraient pas affecter la pharmacocinétique de l'erdafitinib de manière cliniquement pertinente.

Effet des agents acido-réducteurs sur l'erdafitinib
L'erdafitinib a une solubilité adéquate dans l'intervalle de pH compris entre 1 et 7,4. Les agents acido-réducteurs (par exemple, antiacides, antagonistes H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ne devraient pas affecter la biodisponibilité de l'erdafitinib.

Effet du sévélamer sur l'erdafitinib
Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée chez les patients qui prenaient du sévélamer.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité à doses répétées
Les principaux résultats toxicologiques obtenus après l'administration de doses répétées d'erdafitinib chez le rat et le chien étaient liés à l'activité pharmacologique de l'erdafitinib en tant qu'inhibiteur irréversible du FGFR, notamment une augmentation du phosphore et du calcium inorganiques dans le plasma, une minéralisation ectopique dans divers organes et tissus, des lésions dans les os/cartilages à des expositions à l'erdafitinib inférieures à l'exposition chez l'homme à la dose clinique recommandée. Une atrophie de la cornée (amincissement de l'épithélium de la cornée) a été observée chez le rat et une atrophie des glandes lacrymales, modifications du pelage et des ongles, ainsi que des modifications dentaires après 3 mois de traitement, ont été observées chez le rat et le chien. Une perturbation de l'homéostasie du phosphate a été observée chez le rat et le chien à des expositions inférieures aux expositions humaines à toutes les doses étudiées.

Des minéralisations des tissus mous (à l'exception de la minéralisation de l'aorte chez les chiens) et la dysplasie chondroïde chez les rats et les chiens, ainsi que l'atrophie de la glande mammaire chez les rats, se sont partiellement ou totalement rétablies à la fin d'une période de récupération de 4 semaines sans médicament.

L'erdafitinib est un bloqueur du gène intrinsèque humain *human ether-a-go-go related gene* (hERG) ayant la possibilité d'induire une arythmie qui s'est traduite par une repolarisation prolongée (intervalle QT corrigé) après administration intraveineuse chez le chien et le cobaye anesthésiés, et après administration orale chez le chien conscient. La dose sans effet représente une marge de sécurité

de 2,4 par rapport à la concentration plasmatique maximale libre (Cmax, u) à l'état d'équilibre clinique pour une dose de 9 mg administrée une fois par jour.

Cancérogénicité et mutagénicité
Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène de l'erdafitinib. L'erdafitinib a été considéré comme non génotoxique dans le panel standard d'essais de génotoxicité selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

Toxicologie pour la reproduction
L'erdafitinib s'est révélé tératogène et embryotoxique chez le rat à des expositions inférieures aux expositions humaines. La toxicité fœtale était caractérisée par des malformations des mains et des pieds et des malformations de certains vaisseaux sanguins principaux, tels que l'aorte (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Fertilité
L'erdafitinib n'a pas fait l'objet d'études de fertilité dédiées chez l'animal. Cependant, dans l'étude de toxicologie générale de 3 mois, l'erdafitinib a montré des effets sur les organes reproducteurs femelles (nécrose des corps jaunes) chez les rats à une exposition proche de l'ASC chez les patients à la dose maximale recommandée de 9 mg, QD.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Balversa 3 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E572)
Mannitol (E421)
Méglumine
Cellulose microcristalline (E460)

Pelliculage (Opadry amb II)
Monocaprylocaprate de glycérol de type I
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Laurylsulfate de sodium
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

Balversa 4 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E572)
Mannitol (E421)
Méglumine
Cellulose microcristalline (E460)

Pelliculage (Opadry amb II)
Monocaprylocaprate de glycérol de type I
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Laurylsulfate de sodium
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Balversa 5 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E572)
Mannitol (E421)
Méglumine
Cellulose microcristalline (E460)

Pelliculage (Opadry amb II)
Monocaprylocaprate de glycérol de type I
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Laurylsulfate de sodium
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacons
4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon
Flacon en PEHD (polyéthylène haute densité) muni d'une fermeture de sécurité enfant en PP (polypropylène) et d'un scellage par induction. Chaque boîte contient un flacon avec 28, 56 ou 84 comprimés pelliculés.

Comprimé de 3 mg :
- Chaque boîte de 56 comprimés pelliculés contient un flacon de 56 comprimés.
- Chaque boîte de 84 comprimés pelliculés contient un flacon de 84 comprimés.

Comprimé de 4 mg :
- Chaque boîte de 28 comprimés pelliculés contient un flacon de 28 comprimés.
- Chaque boîte de 56 comprimés pelliculés contient un flacon de 56 comprimés.

Comprimé de 5 mg :
- Chaque boîte de 28 comprimés pelliculés contient un flacon de 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1841/003
EU/1/24/1841/004
EU/1/24/1841/008
EU/1/24/1841/009
EU/1/24/1841/011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 août 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

24/04/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu