

Société pharmaceutique

(TAKEDA Belgium)

▼ 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. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 mg de brentuximab vedotin.

Après reconstitution (voir rubrique 6.6), chaque ml contient 5 mg de brentuximab vedotin.

ADCETRIS est un médicament à base d'anticorps conjugué composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 (immunoglobuline G1 [IgG1] chimérique recombinante produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois) lié de façon covalente à la monométhylauristatine E (MMAE), agent antimicrotubules.

Excipients à effet notable

Chaque flacon contient environ 13,2 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre ou agglomérat, blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte:

1. après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou
2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le brentuximab vedotin doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie

La dose recommandée est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.

Insuffisance rénale

La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants rénaux sévères est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés vis-à-vis de l'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants hépatiques est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés vis-à-vis de l'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Si le poids du patient est supérieur à 100 kg, utiliser 100 kg pour le calcul de la dose (voir rubrique 6.6).

Une numération formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion du traitement (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être surveillés pendant et après la perfusion (voir rubrique 4.4).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4).

Les patients qui obtiennent au moins une stabilisation de la maladie doivent recevoir un minimum de 8 cycles et un maximum de 16 cycles (soit approximativement 1 an) (voir rubrique 5.1).

Adaptations posologiques

Neutropénie

Si une neutropénie se développe au cours du traitement, reporter le traitement. Les adaptations posologiques recommandées sont indiquées dans le Tableau 1 ci-dessous (voir également rubrique 4.4).

Tableau 1 : Adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie

Grade de sévérité de la neutropénie (signes et symptômes [description abrégée des CTCAE^a])	Modification du schéma posologique
Grade 1 (<LIN 1 500/mm ³ <LIN 1,5 x 10 ⁹ /l) ou Grade 2 (<1 500 1 000/mm ³ <1,5 1,0 x 10 ⁹ /l)	Poursuivre le traitement à la même posologie.
Grade 3 (<1 000 500/mm ³ <1,0 0,5 x 10 ⁹ /l) ou Grade 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /l)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité soit de Grade ≤ 2 ou revenue à la situation initiale, puis reprendre le traitement à la même posologie ^b . Envisager un support par facteur de croissance (G-CSF ou GM-CSF) lors des cycles ultérieurs pour les patients qui développent une neutropénie de Grade 3 ou 4.

a. Grades basés sur les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) v3.0 ; voir neutrophiles/granulocytes ; LIN = limite inférieure de la normale.

b. Les patients qui développent une lymphopénie de Grade 3 ou 4 peuvent poursuivre le traitement sans interruption.

Neuropathie périphérique

Les adaptations posologiques recommandées en cas d'apparition sous traitement ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique sensitive ou motrice sont indiquées dans le Tableau 2 ci-dessous (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 : Adaptations posologiques recommandées en cas d'apparition sous traitement ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique sensitive ou motrice

Grade de sévérité de la neuropathie périphérique sensitive ou motrice (signes et symptômes [description abrégée des CTCAE^a])	Modification du schéma posologique
Grade 1 (paresthésie et/ou perte des réflexes, sans perte de la fonction)	Poursuivre le traitement à la même posologie.
Grade 2 (interférant avec la fonction mais pas sur les activités de la vie quotidienne) ou Grade 3 (interférant avec les activités de la vie quotidienne)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité retourne au Grade ≤ 1 ou revenue à la situation initiale puis reprendre le traitement à la posologie réduite de 1,2 mg/kg toutes les 3 semaines.
Grade 4 (neuropathie sensitive invalidante ou neuropathie)	Arrêter le traitement.

motrice menaçant le pronostic vital ou entraînant une paralysie)

a. Grades basés sur les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) v3.0 ; voir neuropathie : motrice ; neuropathie : sensitive ; et douleur neuropathique.

Patients âgés

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Aucune donnée n'est disponible chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dans les études pré-cliniques conduites chez l'animal, une déplétion du thymus a été observée (voir rubrique 5.3).

Mode d'administration

La dose recommandée d'ADCETRIS doit être perfusée en 30 minutes.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Le brentuximab vedotin ne doit pas être administré sous forme d'injection intraveineuse directe ou de bolus intraveineux. Le brentuximab vedotin doit être administré par une tubulure intraveineuse séparée et ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (voir rubrique 6.2).

4.3 Contre-indications

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

Utilisation concomitante de Bléomycine et de brentuximab vedotin en raison du risque de toxicité pulmonaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Une réactivation du virus JC (virus John Cunningham) provoquant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et le décès peut se produire chez les patients traités par le brentuximab-vedotin. Une LEMP a été rapportée chez des patients traités par brentuximab vedotin après avoir été exposés à de multiples polychimiothérapies. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante rare du système nerveux central, souvent fatale, qui résulte de la réactivation du virus JC (JCV) latent.

Une surveillance étroite des patients s'impose afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tout signe ou symptôme neurologique, cognitif ou comportemental pouvant évoquer une LEMP. Le traitement devra être suspendu en cas de suspicion de LEMP. Le diagnostic d'une LEMP repose sur un examen par un neurologue, une imagerie par résonance magnétique du cerveau avec utilisation de gadolinium et un dosage de l'ADN du JCV dans le liquide céphalo-rachidien par réaction en chaîne par polymérisation ou une biopsie cérébrale si une atteinte par le JCV a été confirmée. Une analyse négative par PCR ne permet pas d'éliminer une LEMP. Une surveillance et des analyses complémentaires seront éventuellement justifiées si un diagnostic alternatif ne peut être établi.

Un arrêt définitif du traitement par brentuximab vedotin s'impose si le diagnostic de LEMP est confirmé.

Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (ex. symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques).

Pancréatite

Des cas de pancréatites aiguës ont été observés chez des patients traités par brentuximab vedotin, dont certains d'évolution fatale.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition ou l'accentuation de toute douleur abdominale pouvant évoquer une pancréatite aiguë. Le diagnostic repose sur un examen clinique du patient, un dosage de l'amylase et de la lipase sériques et une imagerie abdominale telle que l'échographie et autres techniques diagnostiques appropriées. Le traitement par brentuximab vedotin doit être suspendu en cas de suspicion de pancréatite aiguë. Le traitement par brentuximab vedotin doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite aiguë est confirmé.

Toxicité pulmonaire

Des cas de toxicité pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par brentuximab vedotin. Bien qu'une relation de causalité avec le brentuximab vedotin n'ait pas été établie, le risque de toxicité pulmonaire ne peut

être écarté. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires (tels qu'une toux, une dyspnée), un diagnostic précoce doit être établi et les patients traités en conséquence.

Infections graves et infections opportunistes

Des infections graves à type de pneumonie, bactériémie à *Staphylococcus*, sepsis/choc septique (parfois d'évolution fatale) et zona et des infections opportunistes à type de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et candidose buccale ont été rapportées chez des patients traités par brentuximab vedotin. Les patients traités par brentuximab vedotin doivent être surveillés étroitement afin de détecter toute infection grave et opportuniste.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions immédiates et retardées liées à la perfusion (RLP) à type de réactions anaphylactiques ont été rapportées.

Une surveillance étroite des patients s'impose pendant et après la perfusion. La survenue d'une réaction anaphylactique doit motiver un arrêt immédiat et définitif du traitement par brentuximab vedotin et l'administration d'un traitement médical approprié.

La survenue d'une réaction liée à la perfusion doit motiver une interruption de la perfusion et la mise en place d'un traitement médical approprié. Une reprise de la perfusion à un débit plus faible est possible après résolution des symptômes. Les patients qui ont présenté une réaction lors d'une perfusion antérieure doivent recevoir une prémédication appropriée lors des perfusions suivantes. La prémédication pourra inclure du paracétamol, un antihistaminique et un corticoïde.

Les réactions liées à la perfusion sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients présentant des anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin (voir rubrique 4.8).

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté avec le brentuximab vedotin. Les patients présentant une tumeur en prolifération rapide et une masse tumorale élevée présentent un risque de développer un syndrome de lyse tumorale. Ces patients doivent être étroitement surveillés et pris en charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques médicales. La prise en charge du SLT peut inclure une réhydratation intensive, une surveillance de la fonction rénale, une correction des déséquilibres électrolytiques, un traitement anti-hyperuricémique et un traitement symptomatique.

Neuropathie périphérique

Le traitement par brentuximab vedotin peut provoquer une neuropathie périphérique qui est principalement sensitive. Des cas de neuropathie périphérique motrice ont également été rapportés. La neuropathie périphérique induite par brentuximab vedotin est un effet de l'exposition cumulée à ce médicament et elle est dans la plupart des cas réversible. Dans les études cliniques de phase 2, au moment de la dernière évaluation, la majorité des patients (62%) ont présenté une amélioration ou une résolution des symptômes de la neuropathie périphérique. Pour les patients ayant rapportés des cas de neuropathies périphériques, le traitement par brentuximab vedotin a été arrêté dans 9% des cas, la posologie a été réduite dans 8% des cas, et un report des doses a été réalisé dans 13% des cas. Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme de neuropathie à type d'hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, gêne, sensation de brûlure, douleur neuropathique ou faiblesse. L'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique peut justifier un report et une réduction de la dose de brentuximab vedotin ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Toxicités hématologiques

Le brentuximab vedotin peut être associé à une anémie de Grade 3 ou 4, une thrombopénie et une neutropénie prolongée (≥ 1 semaine) de Grade 3 ou Grade 4. Une numération de formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion. En cas de neutropénie de Grade 3 ou de Grade 4, se reporter à la rubrique 4.2.

Neutropénie fébrile

Une neutropénie fébrile (fièvre d'origine indéterminée sans infection documentée cliniquement ou microbiologiquement, avec un nombre absolu des polynucléaires neutrophiles $<1,0 \times 10^9/l$ et une fièvre $\geq 38,5^\circ C$; réf. : CTCAE v3) a été signalée chez des patients traités par le brentuximab vedotin. Une numération de formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion du traitement. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter une fièvre et doivent être pris en charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques médicales en cas de neutropénie fébrile.

Syndrome de Stevens-Johnson et Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés avec le brentuximab vedotin. Si un SSJ ou un syndrome de Lyell se développent, arrêtez le traitement par brentuximab vedotin et instaurez un traitement médical approprié.

Fonction Hépatique

Des élévations de lalanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportées. La

fonction hépatique doit être surveillée régulièrement chez les patients recevant du brentuximab vedotin.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie a été rapportée au cours des essais cliniques chez des patients avec un indice de masse corporelle (IMC) élevé, avec ou sans antécédent de diabète sucré. Chez ces patients, il convient de contrôler la glycémie et, le cas échéant, d'administrer un traitement antidiabétique approprié.

Insuffisance rénale et hépatique

Peu de données sont disponibles chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques. Les données disponibles indiquent que la clairance de la MMAE pourrait être affectée en cas d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique, et en cas de concentrations sériques en albumine faibles (voir rubrique 5.2).

Teneur en sodium des excipients

Ce médicament contient au maximum 2,1 mmol (ou 47 mg) de sodium par dose. En tenir compte chez les patients sous régime hyposodé.

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

Interactions avec les médicaments métabolisés par la voie du CYP3A4 (inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4)

L'administration concomitante de brentuximab vedotin et de kéroconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, a augmenté d'environ 73% les taux circulants de la MMAE, l'agent antimicrotubules lié au brentuximab vedotin, sans modifier les taux circulants de brentuximab vedotin.

Toutefois, l'administration concomitante de brentuximab vedotin avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine peut augmenter l'incidence de neutropénie. En cas de neutropénie, se reporter au Tableau 1: Adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie (voir rubrique 4.2).

L'administration concomitante de brentuximab vedotin et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, n'a pas modifié les taux circulants de brentuximab vedotin ; toutefois, une diminution d'environ 31% des taux circulants de la MMAE a été détectée.

L'administration concomitante de midazolam, un substrat du CYP3A4, et de brentuximab vedotin n'a pas modifié le métabolisme du midazolam; le brentuximab vedotin ne devrait donc pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par les enzymes du CYP3A4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes efficaces de contraception pendant le traitement par le brentuximab vedotin et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du brentuximab vedotin chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le brentuximab vedotin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bénéfices pour la mère ne l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus. Si une femme enceinte doit être traitée, elle devra être clairement informée du risque potentiel pour le fœtus.

Voir la rubrique sur la fertilité ci-dessous concernant les recommandations aux femmes dont les partenaires de sexe masculin sont traités par le brentuximab vedotin.

Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur le passage du brentuximab vedotin ou ses métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre / de s'abstenir de donner le traitement, en prenant en compte le risque potentiel de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Dans les études pré-cliniques, brentuximab vedotin a été associé à une toxicité testiculaire et pourrait altérer la fertilité masculine. Il est établi que la MMAE a des propriétés aneugènes (voir rubrique 5.3). Il doit donc être conseillé aux hommes qui doivent être traités de demander la congélation et la conservation d'échantillons de sperme avant que le traitement ne soit instauré. Il leur est également recommandé de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après

l'administration de la dernière dose.

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

Le brentuximab vedotin peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de sécurité d'ADCETRIS est basé sur les données des essais cliniques disponibles, le programme compassionnel (ATU), et l'expérience après commercialisation acquise jusqu'à ce jour. Les fréquences des effets indésirables décrits ci-dessous et dans le tableau 3 ont été déterminées sur la base des données obtenues à partir d'études cliniques.

Des infections graves et des infections opportunistes ont été signalées chez des patients traités par ce médicament (voir rubrique 4.4). Dans la population des études de phase 2, 16 % des patients ont rapporté un événement correspondant à une infection.

Les effets indésirables graves dans la population des études de phase 2 ont été les suivants : neutropénie, thrombopénie, constipation, diarrhée, vomissements, fièvre, neuropathie périphérique motrice et neuropathie périphérique sensitive, hyperglycémie, polyneuropathie démyélinisante, syndrome de lyse tumorale et syndrome de Stevens-Johnson.

Les effets indésirables les plus fréquemment observées dans la population des études de phase 2 ont été les suivants : neuropathie périphérique sensitive, fatigue, nausées, diarrhée, neutropénie, vomissements, fièvre et infection des voies respiratoires supérieures.

Dans la population des études de phase 2, les effets indésirables ont motivé un arrêt du traitement par le brentuximab vedotin chez 19% des patients. Les effets indésirables graves ayant conduit à un arrêt du traitement chez au moins deux patients atteints d'un LH ou de LAGCs ont été la neuropathie périphérique sensitive (6%) et la neuropathie périphérique motrice (2%).

Les données de tolérance chez des patients avec un LH récidivant ou réfractaire qui n'avaient pas reçu de greffe autologue de cellules souches et qui étaient traités avec la dose recommandée de 1,8 mg/kg toutes les trois semaines dans les études de phase 1 avec escalade de dose et des études de pharmacologie clinique (n=15 patients) et dans les ATU (n = 26 patients), (voir rubrique 5.1) étaient similaires au profil de tolérance des études cliniques pivots.

Tableau répertoriant les effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec ADCETRIS sont répertoriés selon la classification MedDRA par classe d'organe et de fréquence absolue (voir Tableau 3). Dans chaque classe d'organes, les effets indésirables sont regroupés selon les fréquences définies comme suit : très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000, <1/100) ; rare (>1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec ADCETRIS

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection ^a
Fréquent :	Sepsis, choc septique, infection des voies respiratoires supérieures, zona, pneumonie
Peu fréquent :	Candidose buccale, pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bactériémie à <i>Staphylococcus</i>
Fréquence indéterminée :	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Neutropénie
Fréquent :	Anémie, thrombopénie
Fréquence indéterminée :	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée :	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent :	Hyperglycémie
Peu fréquent :	Syndrome de lyse tumorale
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Neuropathie périphérique sensitive
Fréquent :	Neuropathie périphérique motrice,

	étourdissements, polyneuropathie démyélinisante
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent :	Constipation
Peu fréquent :	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Elévation des alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, prurit
Fréquent :	Eruption cutanée
Rare :	Syndrome de Stevens-Johnson/ Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Myalgie
Fréquent :	Arthralgie, dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue, fièvre, réactions liées à la perfusion ^b
Fréquent :	Frissons

a. Les termes préférés qui ont été rapportés dans la classe de système d'organes Infections et Infestations sont les suivants : sepsis, choc septique, infection des voies respiratoires supérieures, zona, pneumonie.

b. Les termes préférés associés aux réactions liées à la perfusion ont été les suivants : frissons (4 %), nausées, dyspnée, prurit (3 % chacun), toux (2 %).

Description de effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables ayant motivé un report de traitement allant jusqu'à 3 semaines chez plus de 5 % des patients ont été une neutropénie (14%) et une neuropathie périphérique sensitive (11%) (voir rubrique 4.2).

L'effet indésirable ayant motivé une diminution de la dose chez plus de 5 % des patients a été une neuropathie périphérique sensitive (8%). Quatre-vingt-dix pour cent (90 %) des patients admis dans les études de phase 2 ont conservé la dose recommandée de 1,8 mg/kg durant toute la période de traitement.

Une neutropénie sévère et prolongée (≥ 1 semaine) pouvant survenir avec ce traitement est susceptible d'augmenter le risque de voir les patients développer des infections graves. La durée médiane des neutropénies de Grade 3 ou de Grade 4 était limitée (1 semaine) ; 2 % des patients ont présenté une neutropénie de Grade 4 qui a duré 7 jours ou plus. Moins de la moitié des patients admis dans les études de phase 2 ayant une neutropénie de Grade 3 ou de Grade 4 ont présenté également des infections concomitantes, et la majorité des infections de ce type étaient de Grade 1 ou de Grade 2.

Chez les patients ayant présenté une neuropathie périphérique, la durée médiane du suivi de la fin du traitement à la dernière évaluation a été d'environ 10 semaines. Au moment de la dernière évaluation, une résolution ou une amélioration des symptômes de leur neuropathie périphérique a été mise en évidence chez 62% des 84 patients affectés. La durée médiane entre l'apparition et la résolution ou l'amélioration pour toute manifestation a été de 6,6 semaines (Intervalle de 0,3 semaine à 54,4 semaines).

Des cas de LEMP ont été signalés en dehors des essais pivots de phase 2 (voir rubrique 4.4).

Des cas de pancréatite aiguë (parfois avec issue fatale) ont été signalés en dehors des essais pivots de phase 2. Le diagnostic de pancréatite aiguë doit être envisagé chez les patients présentant des douleurs abdominales ou une aggravation des douleurs abdominales (voir rubrique 4.4).

Des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés en dehors des essais pivots de phase 2 (voir rubrique 4.4). Les symptômes d'une réaction anaphylactique peuvent comprendre, entre autres, une urticaire, un œdème de Quincke, une hypotension et un bronchospasme.

Des cas de neutropénie fébrile ont été signalés en dehors des essais pivots de phase 2 (voir rubrique 4.2). Un patient recruté dans un essai de phase 1 avec escalade de dose a présenté une neutropénie fébrile de Grade 5 après avoir reçu une dose unique de 3,6 mg/kg de brentuximab vedotin.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés avec le brentuximab vedotin lors des essais cliniques et après la commercialisation (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Les anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin ont été recherchés par immunodosage électrochimiluminescent sensible toutes les 3 semaines chez des patients présentant un LH ou un LAGCs récidivant ou réfractaire admis aux études de phase 2. Environ 35% des participants ont développé des anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin. Dans la majorité des cas, les patients sont devenus positifs avant la seconde dose ; une positivité persistante pour les anticorps antimédicament (ATA) a été signalée chez 7% d'entre eux et 62% des patients positifs pour les ATA étaient porteurs d'anticorps neutralisants. Des effets indésirables à type de réactions liées à la perfusion et motivant un arrêt du traitement ont été décrits chez un (1) pour cent des patients.

La présence d'anticorps dirigés contre brentuximab vedotin n'est pas corrélée à une réduction cliniquement significative des taux sériques de brentuximab vedotin et ne se traduit pas par une diminution de l'efficacité du traitement. La détection d'anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin n'est pas nécessairement prédictive du développement d'une réaction liée à la perfusion (RLP). Toutefois, l'incidence de RLP a été plus élevée chez les patients chez qui une positivité persistante pour les ATA a été signalée (30%) que chez ceux chez qui des ATA ont été mis en évidence de façon temporaire (12%) ou n'ont jamais été détectés (7%).

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
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu à un surdosage par le brentuximab vedotin. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite des effets indésirables, notamment la neutropénie, et un traitement symptomatique doit être administré (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques ; autres agents antinéoplasiques ; anticorps monoclonaux, Code ATC : L01XC12

Mécanisme d'action

Le brentuximab vedotin est un conjugué anticorps-médicament (ADC, pour *antibody drug conjugate*) qui libère un agent antinéoplasique ce qui se traduit par une mort apoptotique sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30. Les données précliniques suggèrent que l'activité biologique du brentuximab vedotin résulte d'un processus en plusieurs étapes. La liaison de l'ADC à l'antigène CD30 à la surface de la cellule déclenche l'internalisation du complexe ADC-CD30 qui est ensuite transféré au compartiment lysosomial. Au sein de la cellule, le principe actif la MMAE, est libérée de l'anticorps par clivage protéolytique. La liaison de la MMAE à la tubuline perturbe le réseau de microtubules dans la cellule, induit l'arrêt du cycle cellulaire et se traduit par la mort apoptotique des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30.

Le LH classique et le LAGCs exprime le CD30 en tant qu'antigène sur la surface des cellules tumorales. Cette expression est indépendante du stade de la maladie, des traitements utilisés ou de la réalisation antérieure ou non d'une greffe de cellules souches. Ces observations font du CD30 une cible pour le traitement thérapeutique. En raison de son mécanisme d'action ciblant le CD30, brentuximab vedotin peut surmonter la chimio-résistance puisque le CD30 est uniformément exprimé chez les patients réfractaires à la polychimiothérapie, quelque soit le statut antérieur de greffe. Le mécanisme d'action du brentuximab vedotin ciblant l'antigène CD30, l'expression uniforme du CD30 tout au long des stades des pathologies LH et LAGCs, le spectre d'activité et les preuves cliniques dans ces deux pathologies après de multiples lignes de traitement, fournissent une justification biologique pour son utilisation chez les patients ayant un LH ou un LAGCs réfractaire ou récidivant avec ou sans ASCT antérieure.

Les contributions au mécanisme d'action d'autres fonctions associées de l'anticorps n'ont pas été exclues.

Effets pharmacodynamiques

Electrophysiologie cardiaque

Quarante six (46) patients atteints d'affections hématologiques exprimant l'antigène CD30 ont été évaluables sur les 52 patients traités par le brentuximab vedotin à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 1 à bras unique, ouverte, pour examiner l'innocuité cardiaque. Le principal objectif était d'évaluer l'effet du brentuximab vedotin sur la repolarisation ventriculaire cardiaque et l'analyse principale prédefinie portait sur les changements de l'espace QTc par rapport à la valeur initiale en de multiples points du Cycle 1.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 90% de l'effet moyen sur l'espace QTc a été <10 msec à chacun des points post valeur initiale du Cycle 1 et du Cycle 3 de traitement. Ces données indiquent que le brentuximab vedotin administré à la dose de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines n'induit pas de prolongation de l'espace QT cliniquement pertinente chez des patients atteints d'affections malignes exprimant le CD30.

Efficacité clinique

Lymphome de Hodgkin

L'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin en monothérapie ont été évaluées dans une étude pivot, ouverte, multicentrique à bras unique (étude SG035-0003) menée chez 102 patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire. Le Tableau 4 ci-dessous récapitule les caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 4 : Récapitulatif des valeurs à l'inclusion des patients et des caractéristiques de l'affection lors de l'étude de phase 2 de LH en rechute ou réfractaires

Caractéristiques des patients	N =102
Age médian, ans (intervalle)	31 ans (15-77)
Sexe	48H (47 %)/54F (53 %)
statut ECOG	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
ASCT antérieure	102 (100%)
Schémas chimiothérapeutiques antérieurs	3,5 (1-13)
Délai entre l'ASCT et la première rechute post-greffe	6,7 mois (0-131)
Affection exprimant le CD30 confirmée par l'histologie	102 (100 %)
Caractéristiques de la pathologie	
Primitive, réfractaire au traitement de première ligne ^a	72 (71 %)
Réfractaire au traitement le plus récent	43 (42 %)
Symptômes initiaux de type B	35 (33 %)
Stade III au diagnostic initial	27 (26 %)
Stade IV au diagnostic initial	20 (20 %)

a. Le LH primitif réfractaire est défini par l'absence de rémission complète ou une progression dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement de première ligne.

Dix-huit (18%) ont reçu 16 cycles de traitement par le brentuximab vedotin, et le nombre médian de cycles reçus a été de 9 (de 1-16).

La réponse au traitement par le brentuximab vedotin a été évaluée par un Centre d'Analyse Indépendant (IRF) en utilisant les Critères de réponse révisés pour le lymphome malin (Cheson, 2007). L'évaluation de la réponse au traitement a reposé sur des examens d'imagerie par CT scan spiralé du thorax, du cou, de l'abdomen et du pelvis, des examens d'imagerie par PET scan et les données cliniques. Les évaluations de la réponse ont été effectuées aux cycles 2, 4, 7, 10, 13 et 16, un examen d'imagerie par PET scan étant réalisé aux cycles 4 et 7.

Le taux de réponse objective (ORR) par l'évaluation IRF a été de 75% (76 des 102 patients de la population en intention de traiter [ITT]), et une réduction de la tumeur a été rapportée chez 94% des patients. Le taux de rémission complète (CR) a atteint 33% (34 des 102 patients de la population en ITT). La survie globale médiane (OS) a été de 40,5 mois (la durée médiane de l'observation (temps jusqu'au décès ou dernier contact) après l'administration de la première dose a été de 32,7 mois). En règle générale, les conclusions des investigateurs sont concordantes avec l'analyse indépendante des scans. Parmi ceux traités, 7 patients répondants ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique. Des résultats complémentaires sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire traités par le brentuximab vedotin à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines

Meilleure réponse clinique (N = 102)	A l'analyse indépendante (IRF) N (%)	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR)	76 (75)	64,9 ; 82,6

Rémission complète (CR)	34 (33)	24,3 ; 43,4
Rémission partielle (PR)	42 (41)	NA
Taux de contrôle de la maladie (CR + PR + stabilisation de la maladie)	98 (96)	90,3 ; 98,9
Durée de la réponse	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR) ^a	6,7 mois	3,6 ; 14,8
Rémission complète (CR)	Non atteinte	10,8 ; NE ^b
Survie globale	Médiane	IC à 95 %
Médiane	40,5 mois	28,7 ; NE

a. La durée de la réponse a été comprise entre 1,2+ mois et 26,1+ mois, et la durée médiane du suivi après l'administration de la première dose a été de 9,0 mois chez les patients chez qui une réponse objective (OR) a été identifiée.

b. Non estimable.

Une analyse exploratoire intra-patient a montré qu'environ 64% des patients ayant un LH traités par le brentuximab vedotin dans l'étude clinique SG035-0003 ont tiré un bénéfice clinique accru objectivé par une prolongation de la survie sans progression (SSP) par comparaison à la dernière intervention thérapeutique à laquelle ils avaient été exposés.

Sur les 35 patients (33%) qui présentaient des symptômes initiaux de type B, une résolution de tous ces symptômes après un délai médian de 0,7 mois après l'instauration du traitement par le brentuximab vedotin a été rapportée chez 27 d'entre eux (77%).

Les données ont été collectées chez des patients inclus dans une étude de phase 1 avec escalade de dose (n=15) et dans des études de pharmacologie clinique, et chez des patients inclus dans le programme compassionnel, présentant un LH récidivant ou réfractaire qui n'avaient pas bénéficié d'ASCT, et qui étaient traités avec 1,8mg/kg de brentuximab vedotin toutes les 3 semaines.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients ont montré l'échec des polychimiothérapies antérieures (médiane de 3 avec un intervalle de 1 à 7) avant la première administration de brentuximab vedotin. Cinquante neuf pour cent (59%) de patients étaient à un stade avancé de la maladie (stade III ou IV) au diagnostic initial.

Les résultats des études de phase 1 et le suivi des patients en programme compassionnel ont montré, que pour les patients avec un LH réfractaire ou récidivant sans ASCT antérieure, des réponses cliniquement significatives ont pu être observées avec un taux de réponse objective, évalué par l'investigateur, de 54% et un taux de rémission complète de 22% après un traitement médian de 5 cycles de brentuximab vedotin.

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

L'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin en monothérapie ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique à bras unique (étude SG035-0004) menée chez 58 patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire. Se reporter au Tableau 6 ci-dessous qui récapitule les caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques des patients et de la pathologie dans l'étude de phase 2 sur le LAGC systémique récidivant ou réfractaire

Caractéristiques des patients	N =58
Age médian, ans (intervalle)	52 ans (14 76)
Sexe	33H (57%)/25F (43%)
Statut ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
ASCT antérieure	15 (26%)
schémas chimiothérapeutiques antérieurs (intervalle)	2 (1 6)
Affection exprimant le CD30 confirmée par l'histologie	57 (98%)
LAGCs ALK négatif	42 (72%)
Caractéristiques de la pathologie	
Primitive réfractaire au traitement de première ligne ^b	36 (62%)
Réfractaire au traitement le plus récent	29 (50%)
En rechute avec le traitement le plus récent	29 (50%)
Symptômes de type B à l'inclusion	17 (29%)
Stade III au diagnostic initial	8 (14%)
Stade IV au diagnostic initial	21 (36%)

a. L'indice des performances ECOG en conditions initiales était de 2 chez un patient, ce qui n'était pas autorisé par le protocole et a été saisi en tant que «critère d'inclusion non respecté».

b. Le LAGCs primitif réfractaire est défini comme une absence de rémission complète ou une progression dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement de première ligne.

Le délai médian entre le diagnostic initial de LAGCs et l'administration de la première dose de brentuximab vedotin a été de 16,8 mois.

Dix (10) patients (17%) ont reçu 16 cycles de traitement par le brentuximab vedotin, et le nombre médian de cycles reçus a été de 7 (de 1-16).

La réponse au traitement par le brentuximab vedotin a été évaluée par un Centre d'Analyse Indépendant (IRF) en utilisant les Critères de réponse révisés pour le lymphome malin (Cheson, 2007). L'évaluation de la réponse au traitement a reposé sur des examens d'imagerie par CT scan spiralé du thorax, du cou, de l'abdomen et du pelvis, des examens d'imagerie par PET scan et les données cliniques. Les évaluations de la réponse ont été effectuées aux cycles 2, 4, 7, 10, 13 et 16, un examen d'imagerie par PET scan étant réalisé aux cycles 4 et 7.

Le Taux de réponse objective (ORR) selon l'évaluation de l'IRF a atteint 86% (50 des 58 patients de la population en ITT). Le taux de CR a été de 59% (34 des 58 patients de la population en ITT), et une réduction de la tumeur a été rapportée chez 97% des patients. La survie globale à 36 mois a été estimée à 63% (durée médiane de l'observation (temps jusqu'au décès ou dernier contact) après l'administration de la première dose : 33,4 mois). En règle générale, les conclusions des investigateurs sont concordantes avec l'analyse indépendante des scans. Parmi ceux traités, 9 patients répondeurs ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique et 7 autres patients répondeurs une greffe autologue de cellules souches. Des résultats complémentaires sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire traités par le brentuximab vedotin à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines

Meilleure réponse clinique (N = 58)	A l'analyse indépendante (IRF), N (%)	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR+PR)	50 (86)	74,6 ; 93,9
Rémission complète (CR)	34 (59)	44,9 ; 71,4
Rémission partielle (PR)	16 (28)	NA
Taux de contrôle de la maladie (CR + PR + stabilisation de la maladie)	52 (90)	78,8 ; 96,1
Durée de la réponse	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR) ^a	13,2	5,7 ; NE ^b
Rémission complète (CR)	Non atteinte	13,0 ; NE
Survie globale	Médiane	IC à 95 %
Médiane	Non atteinte ^c	21,3 ; NE

a. La durée de la réponse a été comprise entre 0,1+ mois et 21,7+ mois, et la durée médiane du suivi après l'administration de la première dose a été de 11,8 mois chez les patients chez qui une réponse objective (OR) a été identifiée.

b. Non estimable.

c. Le taux de survie globale à 36 mois a été estimé à 63% (durée médiane de l'observation (temps jusqu'au décès ou dernier contact) après l'administration de la première dose : 33,4 mois).

Une analyse exploratoire intra-patient a montré qu'environ 69% des patients ayant un LAGCs traités par le brentuximab vedotin dans l'étude clinique SG035-004 ont tiré un bénéfice clinique accru objectivé par une prolongation de la survie sans progression (SSP) par comparaison à la dernière intervention thérapeutique à laquelle ils avaient été exposés.

Sur les 17 patients (29%) qui présentaient des symptômes initiaux de type B, une résolution de tous ces symptômes après un délai médian de 0,7 mois après l'instauration du traitement par le brentuximab vedotin a été rapportée chez 14 d'entre eux (82%).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Adcetris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du Lymphome d'Hodgkin et dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que des données supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

La pharmacocinétique du brentuximab vedotin a été évaluée dans le cadre des études de phase 1 et au cours d'une analyse pharmacocinétique (PK) de population portant sur des données générées chez 314 patients. Dans tous les essais cliniques, le brentuximab vedotin a été administré en perfusion intraveineuse.

En règle générale, les concentrations maximales en brentuximab vedotin ont été mesurées à la fin de la perfusion ou lors d'un point de prélèvement le plus proche de la fin de la perfusion. Une diminution multiexponentielle des concentrations sériques en ADC a été observée, la demi-vie terminale étant de 4 à 6 jours environ. Les expositions ont été approximativement proportionnelles à la dose. Une accumulation minimale à nulle de l'ADC a été observée en cas d'administration de doses multiples lors de chaque cycle de 3 semaines, une observation qui concorde avec l'estimation de la demi-vie. Dans une étude de phase 1, la C_{max} et l'ASC de l'ADC ont atteint environ 31,98 µg/ml et 79,41 µg/ml x jour, respectivement, après l'administration d'une dose unique de 1,8 mg/kg.

La MMAE est le principal métabolite du brentuximab vedotin. Dans une étude de phase 1, les valeurs médianes de la C_{max} , de l'ASC et du T_{max} de la MMAE ont été d'environ 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x jour et 2,09 jours, respectivement, après l'administration de l'ADC à une dose unique de 1,8 mg/kg. L'exposition à la MMAE a diminué après administrations multiples de brentuximab vedotin, 50% à 80% environ des niveaux d'exposition atteints après la première dose étant observés avec les doses ultérieures.

Au cours du premier cycle, un niveau d'exposition élevé à la MMAE a été associé à une diminution du nombre absolu de neutrophiles.

Distribution

In vitro, la liaison de la MMAE aux protéines plasmatiques humaines est comprise entre 68% et 82%. Il est peu probable que la MMAE déplace les médicaments fortement fixés aux protéines ou soit déplacée par ceux-ci. Des études *in vitro* ont indiqué que la MMAE est un substrat de la P-glycoprotéine et qu'elle n'est pas un inhibiteur de cette protéine aux concentrations cliniques.

Chez l'Homme, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre des concentrations a été de 6-10 l pour l'ADC. Sur la base de l'évaluation de la PK de population, le volume apparent de distribution de la MMAE a été estimé à 7,37 l et 36,4 l (VM et VMP, respectivement).

Métabolisme

L'ADC est théoriquement catabolisé comme une protéine, avec recyclage ou élimination des acides aminés constitutifs.

Les études *in vivo* chez l'animal et l'Homme suggèrent que seule une faible fraction de la MMAE libérée à partir du brentuximab vedotin est métabolisée. Les taux plasmatiques de métabolites de la MMAE n'ont pas été mesurés. Au moins un des métabolites de la MMAE s'est révélé actif *in vitro*.

La MMAE est un substrat du CYP3A4 et peut également être un substrat du CYP2D6. Les données *in vitro* indiquent que le métabolisme de la MMAE consiste principalement en une oxydation par le CYP3A4/5. D'après les études effectuées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, la MMAE inhibe le CYP3A4/5 à des concentrations nettement plus élevées que celles utilisées dans un cadre clinique. La MMAE n'inhibe pas les autres isoformes.

La MMAE n'induit aucune des enzymes majeures du CYP450 dans les cultures primaires d'hépatocytes humains.

Élimination

L'ADC est éliminé par catabolisme. La clairance et la demi-vie ont été respectivement estimées à 1,457 l/jour et 4-6 jours.

L'élimination de la MMAE est conditionnée par son taux de libération à partir de l'ADC. La clairance et la demi-vie apparentes de la MMAE ont été respectivement de 19,99 l/jour et 3-4 jours.

Une étude de l'excrétion a été effectuée chez des patients ayant reçu une dose de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin. Environ 24 % de la dose totale de la MMAE du brentuximab vedotin administrée en perfusion a été retrouvée dans les urines et les selles sur une période de 1 semaine. La proportion de la MMAE détectée dans les selles a été de l'ordre de 72%. La quantité excrétée dans les urines a été plus basse (28%).

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Une analyse PK de population a montré que la concentration sérique en albumine en conditions initiales représente une covariable significative de la clairance de la MMAE. Cette analyse a indiqué que la clairance de la MMAE est 2 fois plus faible quand les concentrations sérielles en albumine sont basses <3,0 g/dl que lorsqu'elles se situent dans un intervalle de valeur normal.

Insuffisance hépatique

Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab vedotin et de la MMAE après l'administration de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS à des patients insuffisants hépatiques légers (Child-Pugh A; n=1), modérés (Child-Pugh B; n=5) et sévères (Child-Pugh C; n=1). Comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'exposition à la MMAE a été

augmentée d'environ 2,3 fois (IC 90% ; 1,27-4,12) chez les patients insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale

Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab vedotin et de la MMAE après l'administration de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS à des patients insuffisants rénaux légers (n=4), modérés (n=3) et sévères (n=3). Comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition à la MMAE a été augmentée d'environ 1,9 fois (IC 90% ; 0,85-4,21) chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Aucun effet n'a été observé chez les insuffisants rénaux légers ou modérés.

Patients âgés

Les études cliniques sur le brentuximab vedotin n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer si leur réponse diffère de celle décrite chez des patients plus jeunes.

Population pédiatrique

Les études cliniques sur le brentuximab vedotin n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de moins de 18 ans pour qu'il soit possible de déterminer si leur profil PK diffère de celui décrit chez des patients adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'étude *in vivo* du micronucléus de moelle osseuse chez le rat a indiqué que la MMAE a des propriétés aneugènes. Ces résultats sont cohérents avec l'effet pharmacologique de la MMAE sur l'appareil mitotique (perturbation du réseau de microtubules) des cellules.

Les effets du brentuximab vedotin sur la fertilité chez l'homme et la femme n'ont pas été étudiés. Toutefois, les résultats des études de toxicité à doses répétées menées chez le rat indiquent que le brentuximab vedotin est susceptible d'affecter la fonction reproductrice et la fertilité chez les mâles. Une atrophie et une dégénérescence testiculaires ont été observées. Ces modifications ont été partiellement réversibles après une période sans traitement de 16 semaines.

Des effets du brentuximab vedotin sur le développement embryo-fœtal ont été observés sur des rats femelles gravides.

Une déplétion lymphoïde et du thymus ont été décrites dans des études précliniques. Ces résultats sont cohérents avec l'effet de désorganisation du réseau des microtubules des cellules causé par la MMAE.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium dihydraté
α,α-Tréhalose dihydraté
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, excepté ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution/dilution, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 2°C-8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de type I muni d'un bouchon en caoutchouc butylé et d'une capsule amovible en aluminium/plastique, contenant 50 mg de poudre.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions générales

Les procédures relatives à une manipulation et une élimination appropriées des médicaments anticancéreux doivent être respectées.

Des techniques aseptiques appropriées doivent être utilisées durant la manipulation de ce médicament.

Instructions pour la reconstitution

Chaque flacon à usage unique doit être reconstitué avec 10,5 ml d'eau pour préparations injectables, à une concentration finale de 5 mg/ml. Chaque flacon contient un surplus de 10% ce qui fait 55 mg d'ADCETRIS par flacon et un volume total reconstitué de 11 ml.

1. Diriger le jet d'eau pour préparations injectables vers la paroi du flacon et non pas directement sur l'agglomérat ou sur la poudre.
2. Tourner doucement par rotation le flacon pour aider à la dissolution. NE PAS SECOURER.
3. La solution reconstituée dans le flacon est une solution incolore limpide à légèrement opalescente au pH final de 6,6.
4. La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence toute particule étrangère et/ou décoloration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

Préparation de la solution pour perfusion

La quantité appropriée d'ADCETRIS reconstituée doit être prélevée à partir du (ou des) flacon(s) et ajoutée à une poche de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) de façon à obtenir une concentration finale en ADCETRIS de 0,4-1,2 mg/ml. Le volume de diluant recommandé est de 150 ml. La solution d'ADCETRIS reconstituée peut également être diluée avec une solution injectable de dextrose à 5% ou de Ringer lactate.

Inverser doucement la poche pour mélanger la solution contenant ADCETRIS. NE PAS SECOURER.

Toute partie du produit restante dans le flacon après prélèvement du volume à diluer, doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion d'ADCETRIS ainsi préparée ou à la tubulure de perfusion intraveineuse. Après l'administration, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), de dextrose à 5% ou de Ringer lactate.

Après la dilution, perfuser immédiatement la solution d'ADCETRIS au débit recommandé.

La durée totale de conservation de la solution depuis la reconstitution jusqu'à la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures.

Détermination de la dose :

Calcul effectué pour déterminer le volume total de solution reconstituée d'ADCETRIS (ml) à diluer (voir rubrique 4.2). :

$$\frac{\text{Dose d'ADCETRIS (mg/kg)} \times \text{poids corporel du patient (kg)}}{\text{Concentration de la solution reconstituée dans le flacon (5 mg/ml)}} = \text{Volume total de solution reconstituée d'ADCETRIS (ml) à diluer}$$

Remarque : Si le poids du patient dépasse 100 kg, utiliser 100 kg pour le calcul de la dose. La dose maximale recommandée est de 180 mg.

Calcul effectué pour déterminer le nombre total de flacons d'ADCETRIS nécessaires :

$$\frac{\text{Volume total de solution reconstituée et diluée d'ADCETRIS (ml) à administrer}}{\text{Volume total par flacon (10 ml/flacon)}} = \text{Nombre de flacons d'ADCETRIS requis}$$

Tableau 8 : Exemples de calcul pour des patients recevant la dose recommandée d'ADCETRIS (1,8 mg/kg) dont le poids est compris entre 60 kg et 120 kg

Poids du patient (kg)	Dose totale = poids du patient multiplié par la dose recommandée [1,8 mg/kg ^a])	Volume total à diluer ^b = dose totale divisée par la concentration de la solution reconstituée [5 mg/ml])	Nombre de flacons requis = volume total à diluer divisé par le volume total par flacon [10 ml/flacon])
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 flacons
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 flacons
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 flacons
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 flacons

- a. En cas de réduction de la dose, utiliser 1,2 mg/kg pour effectuer le calcul.
- b. A diluer avec 150 ml de solvant et à administrer en perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 3 semaines.
- c. Si le poids du patient dépasse 100 kg, la dose doit être calculée en utilisant 100 kg.
- d. La dose maximale recommandée est de 180 mg.

Elimination

Les flacons d'ADCETRIS sont à usage unique.

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

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

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Danemark

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/794/001

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

Date de première autorisation: 25 octobre 2012

Date de renouvellement de l'autorisation : 26 août 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 22/08/2014

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

Classification ATC5

Classe	Description
L01XC12	CYTOSTATIQUES, AGENTS IMMUNOMODULATEURS
	AGENTS ANTINEOPLASIQUES
	AUTRES AGENTS ANTINEOPLASIQUES
	ANTICORPS MONOCLONAUX
	BRENTUXIMAB VEDOTIN

Prix

Nom	Conditionnement	CNK	Prix	Rb	Type