

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

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

Adakveo 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de crizanlizumab.

Un flacon de 10 ml contient 100 mg de crizanlizumab.

Le crizanlizumab est un anticorps monoclonal produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Liquide incolore à légèrement jaune-brunâtre de pH 6 et avec une osmolalité de 300 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adakveo est indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la drépanocytose.

Posologie

Dose recommandée

La dose recommandée de crizanlizumab est de 5 mg/kg administrés sur une période de 30 minutes par perfusion intraveineuse à la semaine 0, à la semaine 2, puis toutes les 4 semaines.

Crizanlizumab peut être administré seul ou en association avec de l'HU/HC.

Doses retardées ou manquées

En cas de dose manquée, le traitement doit être administré dès que possible.

- Si crizanlizumab est administré dans les 2 semaines suivant la dose manquée, l'administration doit être poursuivie conformément au schéma d'administration initial du patient.
- Si crizanlizumab est administré plus de 2 semaines après la dose manquée, l'administration doit être poursuivie toutes les 4 semaines par la suite.

Prise en charge des réactions liées à la perfusion

Le tableau 1 résume les recommandations pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion (voir également les rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 1 Recommandations pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion

Sévérité de l'effet indésirable	Recommandation de prise en charge
Réactions liées à la perfusion légères (Grade 1) à modérées (Grade 2)	Interrompre temporairement la perfusion ou réduire le débit de perfusion. Initier un traitement symptomatique.* Pour les perfusions suivantes, envisager un traitement préventif et/ou un débit de perfusion plus lent.
Réactions liées à la perfusion sévères (\geq Grade 3)	Interrompre le traitement par Adakveo. Initier un traitement symptomatique.*
* Par ex. antipyrétique, analgésique et/ou antihistaminique. Des précautions doivent être prises avec les corticoïdes chez les patients atteints de drépanocytose, sauf si cliniquement indiqués (par ex. traitement de l'anaphylaxie).	

Populations particulières

Patients âgés

Crizanlizumab n'a pas été étudié chez les patients âgés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la pharmacocinétique du crizanlizumab chez les adultes n'est pas affectée par l'âge.

Insuffisance rénale

Sur la base des résultats pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de crizanlizumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été établies. Crizanlizumab est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (c'est-à-dire dégradation en peptides et en acides aminés) et une modification de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de crizanlizumab chez les enfants âgés de 6 mois à 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de crizanlizumab chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois dans l'indication de la prévention des crises vaso-occlusives récurrentes.

Mode d'administration

Adakveo doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) solution pour injection ou de glucose à 5 % avant administration.

La solution diluée doit être administrée à travers un filtre en ligne de 0,2 micron stérile et apyrogène, par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes. Elle ne doit pas être administrée en injection rapide ou bolus intraveineux.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Hypersensibilité aux produits de cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion

Dans les études cliniques, des réactions liées à la perfusion (définies comme survenant pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été observées chez 3 patients (2,7 %) traités par crizanlizumab 5 mg/kg (voir rubrique 4.8).

Depuis la commercialisation, des cas de réactions liées à la perfusion ont été rapportés, comprenant des douleurs intenses variant dans leur localisation, leur sévérité et/ou dans leur nature par rapport à l'état initial du patient et nécessitant une hospitalisation dans de nombreux cas. La majorité de ces réactions liées à la perfusion est survenue pendant la perfusion ou dans les quelques heures suivant la fin de la première ou seconde perfusion. Cependant, une apparition plus tardive de douleurs intenses a également été rapportée après des perfusions antérieures bien tolérées. Certains patients ont également rencontré des complications ultérieures telles qu'un syndrome thoracique aigu et une embolie graisseuse, en particulier ceux traités par des stéroïdes.

Les patients doivent être surveillés et informés afin de détecter des signes et symptômes de réactions liées à la perfusion, notamment douleurs de localisations variées, céphalées, fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, étourdissements, prurit, urticaire, sueurs, essoufflement ou respiration sifflante (voir rubrique 4.8).

En cas de réaction grave liée à la perfusion, crizanlizumab doit être interrompu et un traitement approprié doit être mis en place (voir rubrique 4.2).

Voir la rubrique 4.2 pour les recommandations relatives à la prise en charge des réactions liées à la perfusion légères ou modérées.

Des précautions doivent être prises avec les corticoïdes chez les patients atteints de drépanocytose, sauf si cliniquement indiqués (par ex. traitement de l'anaphylaxie).

Interférence avec les analyses de laboratoire : numération plaquettaire automatisée

Une interférence avec la numération plaquettaire automatisée (formation d'agrégats plaquettaires) a été observée chez des patients traités par crizanlizumab dans les études cliniques, en particulier lors de l'utilisation de tubes contenant de l'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique). Ce phénomène pourrait conduire à une impossibilité d'évaluation ou à une sous-estimation de la numération plaquettaire. Aucun élément n'indique que crizanlizumab entraîne une réduction de la quantité de plaquettes circulantes ou qu'il exerce un effet pro-agrégant *in vivo*.

Afin de limiter le risque d'interférence avec les analyses de laboratoire, il est recommandé de réaliser l'analyse dès que possible (dans les 4 heures suivant la prise de sang) ou d'utiliser des tubes citratés. Si nécessaire, la numération plaquettaire peut être estimée par frottis sanguin.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les interactions entre le crizanlizumab et d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

Les anticorps monoclonaux ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Par conséquent, les médicaments qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs des CYP450 ne devraient pas affecter la pharmacocinétique du crizanlizumab. Dans les études cliniques, l'HU/HC n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du crizanlizumab chez les patients.

Aucun effet sur l'exposition aux médicaments administrés de manière concomitante n'est attendu du fait des voies métaboliques des anticorps monoclonaux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Adakveo chez la femme enceinte. Selon les données issues des études effectuées chez l'animal, crizanlizumab peut entraîner la perte du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Adakveo pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens de contraception.

Pour aider à déterminer les effets chez les femmes enceintes, les professionnels de santé sont encouragés à signaler tous les cas de grossesse et de complications pendant la grossesse (à partir de 105 jours avant la dernière période menstruelle) au représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (voir notice), pour permettre le suivi de ces patientes dans le cadre du programme PRegnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM). De plus, tous les événements indésirables survenant pendant la grossesse doivent être rapportés via le système national de déclaration – voir Annexe V.

Allaitement

On ne sait pas si le crizanlizumab est excrété dans le lait maternel après administration d'Adakveo. Il n'existe pas de données concernant les effets du crizanlizumab sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou sur la production de lait.

Étant donné que de nombreux médicaments, y compris les anticorps, peuvent être excrétés 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 le traitement avec Adakveo, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet d'Adakveo sur la fertilité chez l'Homme. Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité induit par le traitement par crizanlizumab (voir rubrique 5.3).

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

Adakveo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une sensation vertigineuse, de la fatigue et une somnolence peuvent survenir après l'administration de crizanlizumab.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % des patients) dans le groupe Adakveo 5 mg/kg étaient arthralgie, nausées, douleurs dorsales, pyrexie et douleurs abdominales. Ces effets indésirables, ainsi que des myalgies, des douleurs thoraciques musculo-squelettiques et des diarrhées peuvent être des signes et symptômes d'une réaction liée à la perfusion lorsqu'ils sont observés pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion (voir rubrique 4.4). Des cas sévères de pyrexie et d'arthralgie ont été observés (chacun 0,9 %). Des douleurs intenses dans le cadre de réactions liées à la perfusion ont été rapportées après la commercialisation.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 2 liste les effets indésirables sur la base de données issues de deux études : l'étude pivot, SUSTAIN, et une étude avec un seul bras, en ouvert évaluant la pharmacocinétique/pharmacodynamie et la sécurité d'emploi du médicament. L'utilisation de crizanlizumab en association avec l'HU/HC n'a pas entraîné de différence significative au niveau du profil de sécurité. Les effets indésirables rapportés après la commercialisation sont également présentés dans le tableau 2.

Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, avec les effets les plus fréquents en premier. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. En outre, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Effets indésirables observés lors des études cliniques et depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, douleurs abdominales*
	Fréquent	Diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Arthralgie, douleurs dorsales
	Fréquent	Myalgie, douleurs thoraciques musculo-squelettiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie
	Fréquent	Réaction au site de perfusion*
	Fréquence indéterminée	Douleurs [#]
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Réaction liée à la perfusion
<p>*Les catégories suivantes contiennent les termes préférentiels MedDRA suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleurs abdominales : douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, douleurs abdominales basses, inconfort abdominal et sensibilité abdominale - Prurit : prurit et prurit vulvovaginal - Réaction au site de perfusion : extravasation au site de perfusion, douleur au site de perfusion et gonflement au site de perfusion <p>[#] Douleurs de localisations variées apparaissant pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion (par ex. réaction potentiellement liée à la perfusion). Cela inclut, mais n'est pas limité à, douleurs abdominales, arthralgies, douleurs dorsales, douleurs osseuses, douleurs thoracique, douleurs généralisées, céphalées, spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques, myalgies, douleurs au niveau des extrémités. Voir rubrique 4.4.</p>		

Description d'effets indésirables sélectionnés

Immunogénicité

Dans les études cliniques, des anticorps anti-crizanlizumab induits par le traitement ont été détectés de manière transitoire chez 1 patient (0,9 %) parmi les 111 ayant reçu Adakveo 5 mg/kg.

Aucun signe d'altération de la pharmacocinétique ou du profil de sécurité n'a été mis en évidence avec le développement d'anticorps anti-crizanlizumab.

Population pédiatrique

La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les patients âgés de 16 et 17 ans devraient être les mêmes que chez les adultes. La sécurité d'emploi de crizanlizumab a été évaluée chez 3 patients âgés de < 18 ans.

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 le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques.

Des mesures générales de soutien et un traitement symptomatique doivent être instaurés en cas de suspicion de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments utilisés en hématologie, Code ATC : B06AX01

Mécanisme d'action

Le crizanlizumab est un anticorps monoclonal (AcM) humanisé IgG2 kappa sélectif qui se lie à la P-sélectine avec une haute affinité et bloque l'interaction avec ses ligands, y compris le ligand 1 de la glycoprotéine P-sélectine. Crizanlizumab peut également dissocier le complexe préformé P-sélectine/PSGL-1. La P-sélectine est une molécule d'adhésion exprimée sur les cellules endothéliales activées et les plaquettes. Elle joue un rôle essentiel dans le recrutement initial des leucocytes et l'agrégation des plaquettes sur le site de la lésion vasculaire pendant l'inflammation. Dans l'état pro-inflammatoire chronique associé à la drépanocytose, la P-sélectine est surexprimée et les cellules endothéliales et sanguines circulantes sont activées et deviennent hyperadhérentes. L'adhérence multicellulaire médiée par la P-sélectine est un facteur clé dans la pathogenèse de la vaso-occlusion et des crises vaso-occlusives (CVO). Des taux élevés de P-sélectine sont retrouvés chez les patients atteints de drépanocytose.

Il a été démontré que la fixation à la P-sélectine, à la surface des cellules endothéliales activées et des plaquettes, bloque efficacement les interactions entre les cellules endothéliales, les plaquettes, les globules rouges et les leucocytes, prévenant ainsi la vaso-occlusion.

Effets pharmacodynamiques

Au cours des études cliniques, le traitement par crizanlizumab 5 mg/kg a entraîné une inhibition dose-dépendante, immédiate et prolongée de la P-sélectine (mesurée *ex vivo*) chez des patients atteints de drépanocytose.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de crizanlizumab, avec ou sans HU/HC, a été évaluée dans l'étude pivot SUSTAIN, d'une durée de 52 semaines, randomisée, contrôlée *versus* placebo, en double aveugle, multicentrique conduite chez des patients atteints de drépanocytose présentant des antécédents de crises vaso-occlusives (CVO).

Dans cette étude, la définition des CVO correspondait aux crises entraînant une consultation médicale, ce qui inclus tous les épisodes douloureux aigus sans autre cause qu'un événement vaso-occlusif nécessitant une consultation médicale et un traitement par opioïdes par voie orale ou parentérale ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie parentérale. Le syndrome thoracique aigu, la séquestration hépatique, la séquestration splénique et le priapisme (nécessitant une consultation médicale), par définition, étaient également considérés comme des CVO.

Un total de 198 patients atteints de drépanocytose âgés de 16 à 63 ans (inclus ; âge moyen de $30,1 \pm 10,3$ ans), quel que soit leur génotype drépanocytaire (dont HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], HbS β 0-thalassémie [6,1 %], HbS β + thalassémie [5,1 %], et autres [1,5 %]) et qui présentaient des antécédents de 2 à 10 CVO au cours des 12 derniers mois (62,6 % et 37,4 % des patients avaient présenté respectivement 2 à 4 CVO et 5 à 10 CVO) ont été randomisés selon un rapport de 1/1/1 pour recevoir Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg ou un placebo. La majorité des patients étaient Noirs ou Afro-américains (91,9 %). Les patients ont reçu Adakveo avec (62,1 %) ou sans (37,9 %) HU/HC. La randomisation était stratifiée selon l'utilisation d'HU/HC (O/N) et le nombre de CVO au cours des 12 derniers mois (2 à 4, 5 à 10). Les patients étaient autorisés à prendre des médicaments pour soulager la douleur (par exemple paracétamol, AINS et opioïdes) et à recevoir des transfusions occasionnelles selon les besoins. Les patients participant à un programme transfusionnel au long cours (séries pré-planifiées de transfusions à des fins prophylactiques) ont été exclus de l'étude.

Le traitement par Adakveo 5 mg/kg a entraîné un taux annuel médian de CVO plus faible de 45,3 % *versus* placebo (différence absolue médiane selon la méthode de Hodges-Lehmann de -1,01 *versus* placebo, IC à 95 % [-2,00 ; 0,00]), ce qui était statistiquement significatif ($p = 0,010$). Les taux annuels médians de CVO non compliquées (toutes les CVO définies ci-dessus, à l'exception du syndrome thoracique aigu, de la séquestration hépatique, de la séquestration splénique et du priapisme) et de journées d'hospitalisation étaient respectivement plus faibles de 62,9 % et 41,8 % dans le groupe Adakveo 5 mg/kg *versus* le groupe placebo. Les CVO survenues pendant l'étude ont été évaluées par un comité d'analyse indépendant.

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude pivot SUSTAIN sont résumés dans les Tableaux 3 et 4.

Tableau 3 Résultats de l'étude clinique SUSTAIN dans la drépanocytose

Événement	Adakveo 5 mg/kg (N = 67) (médiane standard)	Placebo (N = 65) (médiane standard)	Modification vs placebo	Différence médiane selon la méthode de Hodges- Lehmann (IC à 95 %)	Valeur de p (somme des rangs de Wilcoxon)
Critère d'évaluation primaire Taux annuel de CVO	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00 ; 0,00)	0,010
Critères d'évaluation secondaires					
Taux annuel de journées d'hospitalisation	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36 ; 0,00)	0,450
Taux annuel de CVO non compliquées	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98 ; 0,00)	-
Conformément au protocole, le critère d'évaluation primaire (taux annuel de CVO entraînant une consultation médicale) et le principal critère d'évaluation secondaire (taux annuel de journées d'hospitalisation) ont été les seuls pour lesquels la significativité statistique a été testée.					

L'effet clinique démontré dans l'analyse d'efficacité primaire a été étayé par de multiples analyses supplémentaires, incluant une régression binomiale négative sur les évaluations des investigateurs avec une méthode conservatrice pour gérer les données manquantes en raison de l'arrêt précoce du traitement sur la base des résultats dans le groupe placebo (RR = 0,74, IC à 95% : 0,52 ; 1,06).

Dans le groupe Adakveo 5 mg/kg, des réductions cliniquement significatives du taux annuel de CVO ont été observées dans les sous-groupes importants (utilisation d'HU/HC, 2 à 4 ou 5 à 10 CVO au cours des 12 derniers mois et génotypes HbSS ou non-HbSS ; voir le tableau 4).

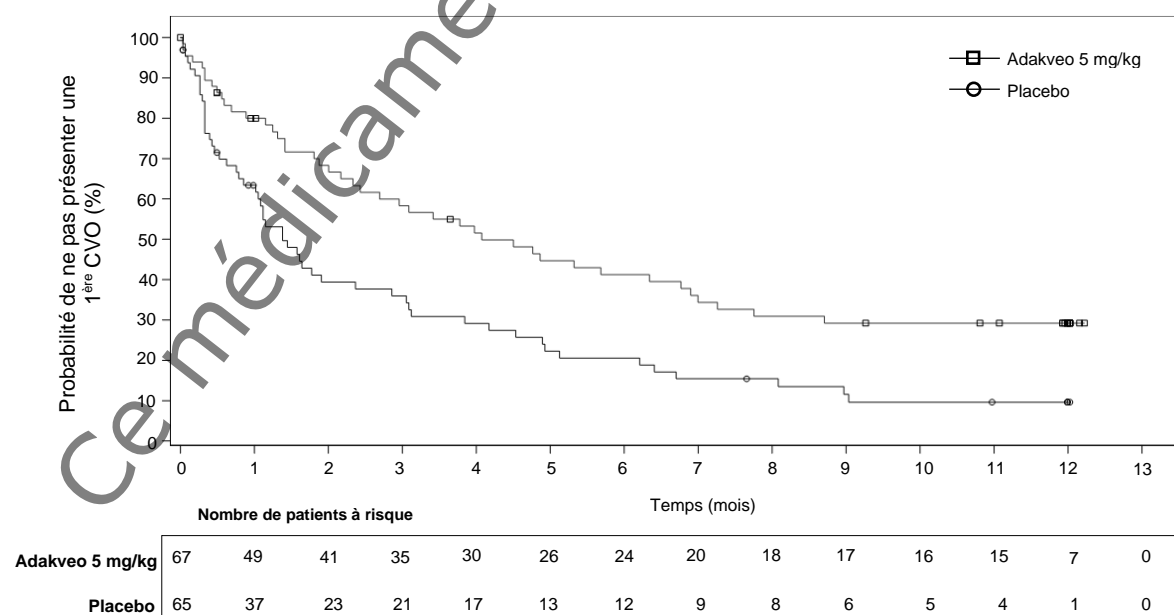
Tableau 4 Taux annuel de CVO chez les patients - analyses en sous-groupes

Sous-groupe		Adakveo 5 mg/kg (N = 67) (médiane standard)	Placebo (N = 65) (médiane standard)	Modificati on vs placebo	Différence médiane selon la méthode de Hodges-Lehmann (IC à 95 %)
Utilisation d'HU/HC	Oui	N = 42 2,43	N = 40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44 ; 0,00)
	Non	N = 25 1,00	N = 25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00 ; 0,00)
Nombre de CVO au cours des 12 derniers mois	2-4 CVO	N = 42 1,14	N = 41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56 ; 0,01)
	5-10 CVO	N = 25 1,97	N = 24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00 ; -0,83)
Génotypes drépanocytaires, y compris HbSC	HbSS	N = 47 1,97	N = 47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18 ; 0,00)
	Non-HbSS	N = 20 0,99	N = 18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01 ; 0,00)

La proportion de patients sans CVO et ayant terminé l'étude a plus que doublé dans le groupe Adakveo 5 mg/kg *versus* placebo (22 % *vs* 8 % ; *odds ratio* [IC à 95 %] : 3,57 [1,20 ; 10,63]). Une différence similaire a également été observée dans les sous-groupes importants (utilisation d'HU/HC, génotype).

Le traitement par Adakveo 5 mg/kg a également été associé à un délai médian de survenue de la première CVO trois fois plus long selon l'estimation de Kaplan-Meier *versus* placebo (4,07 mois *vs* 1,38 mois ; HR = 0,495, IC à 95 % : 0,331 ; 0,741) (Figure 1) et à un délai médian entre la randomisation et la survenue de la deuxième CVO deux fois plus long *versus* placebo (10,32 mois *vs* 5,09 mois ; HR = 0,534, IC à 95 % : 0,329 ; 0,866).

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier du délai de survenue de la première CVO



Population pédiatrique

L'efficacité du crizanlizumab chez les patients âgés de 16 et 17 ans devrait être la même que chez les adultes. Trois patients (2,7 %) âgés de moins de 18 ans ont été traités par le crizanlizumab 5 mg/kg dans les études cliniques.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Adakveo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la drépanocytose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le temps médian nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximale de crizanlizumab (T_{max}) était de 1,92 heure à l'état d'équilibre après l'administration intraveineuse de 5 mg/kg sur une période de 30 minutes chez des patients atteints de drépanocytose.

Distribution

La distribution du crizanlizumab est typique des anticorps humains endogènes à l'intérieur des espaces vasculaire et extracellulaire. Le volume de distribution (V_d) était de 4,26 litres après une perfusion intraveineuse unique de 5 mg/kg de crizanlizumab chez des volontaires sains.

Biotransformation

Les anticorps sont principalement éliminés par protéolyse par des enzymes lysosomales dans le foie en petits peptides et acides aminés.

Élimination

Chez les volontaires sains, la demi-vie ($T_{1/2}$) d'élimination terminale moyenne était de 10,6 jours et la clairance moyenne était de 11,7 ml/h à la dose de 5 mg/kg de crizanlizumab. Chez les patients atteints de drépanocytose, la $T_{1/2}$ d'élimination moyenne pendant l'intervalle entre deux administrations était de 11,2 jours.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au crizanlizumab (valeurs moyennes de la C_{max} , de l' $ASC_{dernière}$ ou de l' ASC_{inf}) a augmenté de manière non linéaire sur l'intervalle de doses allant de 0,2 à 8 mg/kg chez les volontaires sains.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients avec un DFGe compris entre 35 et 202 ml/min/1,73 m², aucune différence cliniquement importante de la pharmacocinétique du crizanlizumab n'a été retrouvée entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ayant une fonction rénale normale. Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de crizanlizumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été établies. Crizanlizumab est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (c'est-à-dire dégradation en peptides et en acides aminés) et une modification de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique chez les patients pédiatriques de moins de 16 ans n'a pas été évaluée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, réactivité tissulaire croisée et toxicologie en administration répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Au cours de l'étude de toxicologie en administration répétée de 26 semaines, l'administration de crizanlizumab à des singes cynomolgus à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/dose une fois toutes les 4 semaines (correspondant à au moins 13,5 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC chez des patients atteints de drépanocytose à 5 mg/kg une fois toutes les quatre semaines) a été globalement bien tolérée. Aucune anomalie liée au crizanlizumab n'a été observée pour aucun des critères évalués. À 50 mg/kg, une inflammation minime à modérée des vaisseaux de multiples tissus considérée comme étant une réaction à complexes antigènes-anticorps (anticorps de primate antihumains) a été observée chez 2 animaux sur 10. Un décès a été attribué à une inhalation du contenu gastrique après une réaction liée à la perfusion médiée par une hypersensibilité dépendante des anticorps anti-médicament.

Les effets pharmacologiques du crizanlizumab sur les paramètres hémodynamiques et électrocardiographiques chez le singe cynomolgus ont été évalués dans l'étude de toxicologie en administration répétée de 26 semaines. La fréquence respiratoire et les paramètres neurologiques ont également été évalués. Il n'y a eu aucun effet lié au crizanlizumab sur la pression artérielle ni sur la fréquence cardiaque et les intervalles PR, RR, QRS, QT et QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) sur les électrocardiogrammes (ECG). Aucune anomalie du rythme ni aucune modification qualitative n'a été observée pendant l'évaluation ECG qualitative. Il n'y a eu aucun effet lié au crizanlizumab sur la fréquence respiratoire ni sur aucun des paramètres neurologiques évalués.

Aucune étude formelle de carcinogénicité, de génotoxicité ou de toxicité juvénile n'a été conduite avec le crizanlizumab.

Au cours de l'étude de toxicologie en administration répétée de 26 semaines, des singes cynomolgus ont reçu du crizanlizumab une fois toutes les 4 semaines à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg (correspondant à au moins 13,5 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC chez des patients atteints de drépanocytose à 5 mg/kg une fois toutes les quatre semaines). Il n'y a eu aucun effet indésirable du crizanlizumab sur les organes reproducteurs mâles et femelles.

Au cours d'une étude sur le développement pré- et postnatal conduite chez le singe cynomolgus, des animaux gravides ont reçu une administration de crizanlizumab par voie intraveineuse une fois toutes les deux semaines pendant la période d'organogenèse, à des doses de 10 et 50 mg/kg (correspondant respectivement à environ 2,8 et 16 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC chez des patients atteints de drépanocytose à 5 mg/kg/dose une fois toutes les quatre semaines). Aucune toxicité maternelle n'a été observée. Il y a eu une augmentation des pertes fœtales (avortements spontanés ou mort-nés) aux deux doses, plus importantes au troisième trimestre. La cause des pertes fœtales chez le singe n'est pas connue mais elle pourrait être due au développement d'anticorps anti-crizanlizumab. Aucun effet sur la croissance et le développement jusqu'à 6 mois post-partum n'a été imputable au crizanlizumab.

Des concentrations sériques mesurables de crizanlizumab ont été observées chez les jeunes singes 28 jours après la naissance, ce qui confirme que le crizanlizumab, comme les autres anticorps IgG, franchit la barrière placentaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Citrate de sodium (E331)
Acide citrique (E330)
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Solution diluée

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation, depuis le début de la préparation de la solution diluée pour perfusion jusqu'à la fin de la perfusion, a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C) et pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, dont 4,5 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C) à partir du début de la préparation jusqu'à la fin de la perfusion, sauf si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml de solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle enduit et scellé avec une capsule en aluminium dotée d'un disque en plastique de type flip-off contenant 100 mg de crizanlizumab.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les flacons d'Adakveo sont à usage unique.

Préparation de la perfusion

La solution diluée pour perfusion doit être préparée par un professionnel de santé utilisant des techniques aseptiques.

La dose totale et le volume requis d'Adakveo dépendent du poids corporel du patient ; 5 mg de crizanlizumab est administré par kg de poids corporel.

Le volume à utiliser pour la préparation de la perfusion est calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Poids corporel du patient (kg)} \times \text{dose prescrite [5 mg/kg]}}{\text{Concentration d'Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Prendre le nombre de flacons requis pour délivrer la dose prescrite et les porter à la température ambiante (pendant 4 heures maximum). Il faut un flacon pour 10 ml d'Adakveo (voir le tableau ci-dessous).

Poids corporel (kg)	Dose (mg)	Volume (ml)	Flacons (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Inspecter visuellement les flacons.
 - La solution dans les flacons doit être limpide à opalescente. Ne pas utiliser si des particules sont présentes dans la solution.
 - La solution doit être incolore ou peut avoir une teinte légèrement jaune-brunâtre.
3. Retirer un volume égal au volume requis d'Adakveo d'une poche de perfusion de 100 ml contenant une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) solution pour injection ou de glucose à 5 % et le jeter.
 - Aucune incompatibilité n'a été observée entre la solution diluée d'Adakveo et les poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyéthylène (PE) et polypropylène (PP).
4. Prélever le volume nécessaire d'Adakveo dans les flacons et injecter lentement dans la poche de perfusion préparée précédemment.
 - La solution ne doit pas être mélangée ou co-administrée avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion intraveineuse.
 - Maintenir le volume d'Adakveo ajouté à la poche de perfusion dans la plage de 10 ml à 96 ml afin d'obtenir une concentration finale dans la poche de perfusion entre 1 mg/ml et 9,6 mg/ml.
5. Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche de perfusion. NE PAS AGITER.

Administration

La solution diluée d'Adakveo doit être administrée à travers un filtre en ligne de 0,2 micron stérile et apyrogène, par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes. Aucune incompatibilité n'a été observée entre Adakveo et les perfuseurs en PVC, PVC garni de PE, polyuréthane, et les membranes de filtre en ligne en polyéthersulfone (PES), polyamide (PA) ou polysulfone (PSU).

Après l'administration d'Adakveo, rincer la ligne de perfusion avec au moins 25 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) solution pour injection ou de glucose à 5 %.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/20/1476/001

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

Date de première autorisation : 28 octobre 2020
Date du dernier renouvellement : 12 août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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