

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Arzerra 100 mg solution à diluer pour perfusion.
Arzerra 1 000 mg solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer contient 20 mg d'ofatumumab.

Arzerra 100 mg solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 100 mg d'ofatumumab dans 5 ml.

Arzerra 1 000 mg solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 1 000 mg d'ofatumumab dans 50 ml.

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain produit à partir d'une lignée de cellules murines recombinantes (NS0).

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 34,8 mg de sodium pour une dose de 300 mg, 116 mg de sodium pour une dose de 1 000 mg et 232 mg de sodium pour une dose de 2 000 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Liquide limpide à opalescent, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traitée

Arzerra est indiqué en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine.

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

LLC en rechute

Arzerra est indiqué en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC en rechute.

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

LLC réfractaire

Arzerra est indiqué dans le traitement de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

4.2 Posologie et mode d'administration

Arzerra doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anti-cancéreux et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est immédiatement disponible.

Surveillance

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant l'administration d'ofatumumab afin de déceler des réactions liées à la perfusion, incluant un syndrome de relargage des cytokines, en particulier lors de la première perfusion.

Prémédication

Les patients doivent recevoir les médicaments de prémédication suivants entre 30 minutes et 2 heures avant chaque perfusion d'Arzerra, conformément aux schémas posologiques suivants :

Schéma de prémédication pour Arzerra

| | LLC non précédemment traitée ou LLC en rechute | | LLC réfractaire | | | |
|--|---|-------------|------------------------|--------------|--------|----------------|
| Perfusion | 1 et 2 | 3 à n* | 1 et 2 | 3 à 8 | 9 | 10 à 12 |
| Corticoïdes par voie intraveineuse (prednisolone ou équivalent) | 50 mg | 0 à 50 mg** | 100 mg | 0 à 100 mg** | 100 mg | 50 à 100 mg*** |
| Paracétamol par voie orale (acétaminophène) | 1 000 mg | | | | | |
| Anti-histaminique par voie orale ou intraveineuse | 50 mg de diphenhydramine ou 10 mg de cétirizine (ou équivalent) | | | | | |
| *Jusqu'à 13 perfusions dans la LLC non précédemment traitée ; jusqu'à 7 perfusions dans la LLC en rechute **Le médecin peut décider de diminuer la dose de corticoïdes ou de ne pas administrer de corticoïdes, si aucun effet indésirable grave (EIG) lié à la perfusion n'a été observé avec la(es) perfusion(s) précédente(s). *** Le médecin peut décider de diminuer la dose de corticoïdes, si aucun effet indésirable (EI) grave lié à la perfusion n'a été observé avec la(es) perfusion(s) précédente(s). | | | | | | |

Posologie

LLC non précédemment traitée

Pour la LLC non précédemment traitée, le schéma posologique recommandé est :

- Cycle 1: 300 mg le premier jour, suivi de 1 000 mg une semaine plus tard, le huitième jour
- Cycles suivants (jusqu'à obtention de la meilleure réponse au traitement ou un maximum de 12 cycles) : 1 000 mg le premier jour tous les 28 jours.

Chaque cycle dure 28 jours et débute à partir du premier jour du cycle (J1).

La meilleure réponse est la réponse clinique qui ne s'est pas améliorée à l'issue de 3 cycles supplémentaires de traitement.

LLC en rechute

Pour la LLC en rechute, le schéma posologique recommandé est :

- Cycle 1 : 300 mg le premier jour, suivi de 1 000 mg une semaine plus tard, le huitième jour,
- Cycles suivants (jusqu'à un maximum de 6 cycles au total) : 1 000 mg le premier jour tous les 28 jours.

Chaque cycle dure 28 jours et débute à partir du premier jour du cycle (J1).

LLC non précédemment traitée et LLC en rechute

Première perfusion

La première perfusion d'Arzerra doit être initiée à un débit de 12 ml/h. Pendant la perfusion, le débit doit être augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 ml/h (voir rubrique 6.6). Si un EI lié à la perfusion est observé pendant la perfusion, voir ci-dessous la section « Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion ».

Perfusions suivantes

Si la (les) perfusion(s) précédente(s) ne s'est (se sont) accompagnée(s) d'aucun EI grave lié à la perfusion, les perfusions suivantes peuvent être initiées à un débit de 25 ml/h. Le débit doit être ensuite augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 ml/h (voir rubrique 6.6). Si un EI lié à la perfusion est observé pendant la perfusion, voir ci-dessous la section « Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion ».

Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion

En cas d'EI léger à modéré, la perfusion doit être interrompue et reprise à un débit réduit de moitié par rapport au moment de l'interruption, une fois l'état du patient stabilisé. Si le débit initial de la perfusion de 12 ml/h n'a pas été augmenté avant un arrêt dû à un EI, il faut redémarrer la perfusion au débit de 12 ml/h, taux standard de débit de perfusion initial. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standards, l'appréciation du médecin et la tolérance du patient (sans doubler ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).

En cas d'EI sévère, la perfusion doit être interrompue et redémarrée au débit de 12 ml/h, quand l'état du patient est stable. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standard, l'appréciation du médecin et de la tolérance du patient (sans augmenter ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).

Le traitement doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une réaction anaphylactique au médicament.

LLC réfractaire

La dose recommandée et le schéma posologique se compose de 12 doses administrées de la façon suivante:

- 300 mg le premier jour suivis 1 semaine plus tard de
- 2 000 mg par semaine à 7 reprises (perfusions 2 à 8) suivis 4-5 semaines plus tard par
- 2 000 mg tous les 28 jours à 4 reprises (perfusions 9 à 12)

Première et seconde perfusions

La première et de la seconde perfusion d'Arzerra doivent être initiées à un débit de 12 ml/h. Au cours de la perfusion, le débit doit être augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 200 ml/h (voir rubrique 6.6). Si un EI lié à la perfusion est observé pendant la perfusion, voir ci-dessous la section « Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion ».

Perfusions suivantes

Si la (les) perfusion(s) précédente(s) ne s'est (se sont) accompagnée(s) d'aucun EI grave lié à la perfusion, les perfusions suivantes peuvent être initiées à un débit de 25 ml/h. Le débit doit être ensuite augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 ml/h (voir rubrique 6.6). Si un EI lié à la perfusion est observé pendant la perfusion, voir ci-dessous la section « Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion ».

Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion

En cas d'EI léger à modéré, la perfusion doit être interrompue et reprise à un débit réduit de moitié par rapport au moment de l'interruption, une fois l'état du patient stabilisé. Si le débit initial de la perfusion de 12 ml/h n'a pas été augmenté avant un arrêt dû à un EI, il faut redémarrer la perfusion au débit de 12 ml/h, taux standard de débit de perfusion initial. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standard, l'appréciation du médecin et la tolérance du patient (sans doubler ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).

En cas d'EI sévère, la perfusion doit être interrompue et redémarrée au débit de 12 ml/h, une fois l'état du patient stabilisé. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standard, l'appréciation du médecin et la tolérance du patient (sans augmenter ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).

Le traitement doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une réaction anaphylactique au médicament.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Arzerra chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie. Par conséquent, l'utilisation d'Arzerra n'est pas recommandée dans cette population de patients.

Sujets âgés

Aucune différence significative de sécurité et d'efficacité liée à l'âge n'a été rapportée (voir rubrique 5.1). Selon les données de sécurité et d'efficacité disponibles chez les personnes âgées, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été menée avec Arzerra chez des patients ayant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine >30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée avec Arzerra chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Toutefois, il est peu probable qu'une modification de dose soit nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Arzerra s'administre par perfusion intraveineuse et doit être dilué avant administration. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions liées à la perfusion

L'administration d'ofatumumab par voie intraveineuse a été associée à des réactions liées à la perfusion. Ces réactions peuvent conduire à l'arrêt temporaire ou définitif du traitement. La prémédication atténue les réactions liées à la perfusion, cependant ces réactions peuvent néanmoins survenir, principalement lors de la première perfusion. Les réactions liées à la perfusion peuvent inclure, sans pour autant s'y limiter, des événements anaphylactoïdes, un bronchospasme, des événements cardiaques (par exemple : ischémie myocardique/infarctus du myocarde, bradycardie), des frissons/tremblements, une toux, un syndrome de relargage des cytokines, des diarrhées, une dyspnée, une fatigue, des rougeurs, une hypertension, une hypotension, des nausées, des douleurs, un œdème pulmonaire, un prurit, une fièvre, des éruptions cutanées, et une urticaire. Dans de rares cas, ces réactions peuvent être d'évolution fatale. Malgré une prémédication, des réactions graves, incluant un syndrome de relargage de cytokines, ont été rapportées après utilisation d'ofatumumab. En cas de réaction sévère liée à la perfusion, la perfusion d'Arzerra doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré (voir rubrique 4.2).

En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, Arzerra doit être immédiatement et définitivement arrêté et un traitement médical approprié doit être initié.

Les réactions liées à la perfusion surviennent principalement lors de la première perfusion et tendent à diminuer au cours des perfusions suivantes. Les patients ayant une fonction pulmonaire diminuée peuvent présenter un risque de complications pulmonaires plus important lors de réactions sévères liées à la perfusion et doivent être étroitement surveillés lors d'une perfusion d'Arzerra.

Syndrome de lyse tumorale

Chez les patients présentant une LLC, un syndrome de lyse tumorale (SLT) peut survenir lors de l'utilisation d'Arzerra. Les facteurs de risque du SLT incluent une importante charge tumorale, des concentrations élevées de cellules circulantes ($\geq 25\ 000/\text{mm}^3$), une hypovolémie, une insuffisance rénale, des taux élevés d'acide urique avant traitement et des taux élevés de lactates déshydrogénases. La prise en charge du SLT inclut la correction des anomalies électrolytiques, la surveillance de la fonction rénale, le maintien du bilan hydrique et des soins appropriés.

Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients atteints de LLC ayant reçu un traitement cytotoxique, incluant l'ofatumumab. Un diagnostic de LEMP doit être envisagé chez les patients traités par Arzerra présentant des signes et symptômes neurologiques ou des modifications de signes et symptômes neurologiques pré-existants. Si un diagnostic de LEMP est suspecté, le traitement par Arzerra doit être interrompu et un avis neurologique doit être envisagé.

Immunisations

La sécurité et la possibilité de générer une réponse à une primovaccination ou à un rappel par des vaccins vivants atténués ou inactivés au cours du traitement par ofatumumab n'ont pas été étudiées. La réponse à la vaccination peut être altérée lorsque la quantité de cellules B est diminuée. En raison du risque d'infection, l'administration de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant et après le traitement par ofatumumab, jusqu'à normalisation du nombre de cellules B. Les risques et les bénéfices d'une vaccination des patients au cours d'un traitement par Arzerra doivent être pris en compte.

Hépatite B

Des cas d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et de réactivation du VHB, évoluant pour certains vers une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments de la classe des anticorps cytolytiques anti-CD20, dont Arzerra. Ces cas ont été rapportés chez des patients présentant une sérologie positive pour l'antigène de surface du VHB (AgHBs positif), ainsi que chez des patients présentant une sérologie positive pour l'anticorps dirigé contre l'antigène de la nucléocapside du VHB mais une sérologie négative pour l'antigène de surface du VHB (Ac anti-HBc positif / AgHBs négatif). Une réactivation du VHB est également survenue chez des patients dont l'infection par le virus de l'hépatite B semblait résolue (c'est-à-dire sérologie AgHBs négatif, Ac anti-HBc positif et Ac anti-HBs positif).

Une réactivation du VHB est définie par une brutale augmentation de la réplication du VHB se manifestant, soit par une augmentation rapide des taux sériques d'ADN du VHB, soit par la détection de l'AgHBs chez un sujet dont la sérologie était jusqu'alors AgHBs négatif et Ac anti-HBc positif. Une réactivation de la réplication du VHB est souvent suivie d'une hépatite, c'est-à-dire d'une augmentation des taux des transaminases et, pour les cas sévères, d'une augmentation des taux de bilirubine, d'une insuffisance hépatique pouvant conduire au décès.

Tous les patients doivent faire l'objet, préalablement à l'instauration du traitement par Arzerra, d'un dépistage d'une infection par le VHB reposant sur la mesure des AgHBs et des Ac anti-HBc. Les patients ayant des antécédents avérés d'infection par le VHB (AgHBs négatif / Ac anti-HBc positif), doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie dans le cadre du suivi médical et pour l'initiation d'un traitement antiviral contre le VHB. Le traitement par Arzerra ne doit pas être initié chez les patients présentant une hépatite B active (AgHBs positif) tant que l'infection n'a pas été traitée de manière appropriée.

Les patients ayant un antécédent avéré d'infection par le VHB doivent faire l'objet d'un suivi particulier pendant le traitement par Arzerra, ainsi que pendant 6 à 12 mois suivant la dernière perfusion d'Arzerra, afin de détecter les signes cliniques et biologiques révélateurs d'une hépatite ou d'une réactivation du VHB. Une réactivation du VHB a été rapportée jusqu'à 12 mois après la fin du traitement par Arzerra. L'arrêt du traitement antiviral contre le VHB doit être discuté avec un médecin spécialisé en hépatologie.

Chez les patients présentant une réactivation du VHB sous Arzerra, le traitement par Arzerra doit être immédiatement interrompu, de même que toute autre chimiothérapie concomitante, et un traitement approprié doit être instauré. Les données de sécurité concernant une reprise éventuelle du traitement par Arzerra chez les patients présentant une réactivation du VHB sont à ce jour insuffisantes. La reprise du traitement par Arzerra chez ces patients doit être discutée avec des médecins spécialisés en hépatologie.

Système cardiovasculaire

Les patients présentant des antécédents de pathologie cardiaque doivent être étroitement suivis. Le traitement par Arzerra doit être arrêté chez les patients présentant des arythmies cardiaques graves ou mettant en jeu le pronostic vital.

L'effet de l'administration de doses multiples d'Arzerra sur l'intervalle QTc a été évalué dans une analyse poolée de trois études cliniques, en ouvert, chez des patients atteints d'une LLC (N = 85). Dans cette analyse poolée, des allongements de l'intervalle QT/QTc médian/moyen de plus de 5 msec ont été observés. Aucune modification importante de l'intervalle QTc moyen (à savoir >20 millisecondes) n'a été constatée. Aucun patient n'a présenté un allongement du QTc >500 msec. Aucun allongement du QTc concentration-dépendant n'a été détecté. La mesure des taux d'électrolytes, tels que le potassium et le magnésium, est recommandée avant et pendant l'administration d'ofatumumab. Toute anomalie électrolytique devra être corrigée. L'effet de l'ofatumumab chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT (par exemple, acquis ou congénital) n'est pas connu.

Occlusion intestinale

Des occlusions intestinales ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par un anticorps monoclonal anti-CD20, incluant l'ofatumumab. Les patients souffrant de douleurs abdominales, plus particulièrement en début de traitement par ofatumumab, doivent être examinés et un traitement approprié doit être instauré.

Surveillance des résultats de laboratoire

Des cytopénies, y compris des neutropénies prolongées ou d'apparition tardive, ont été rapportées pendant le traitement par ofatumumab. Des hémogrammes complets, incluant une numération des neutrophiles et des plaquettes, doivent être effectués à intervalles réguliers au cours du traitement par Arzerra et plus fréquemment chez les patients qui développent des cytopénies.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 34,8 mg de sodium pour une dose de 300 mg, 116 mg de sodium pour une dose de 1 000 mg et 232 mg de sodium pour une dose de 2 000 mg. La teneur en sodium doit être prise en compte en cas de régime désodé ou hyposodé.

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

Bien que les données d'interaction médicamenteuse avec l'ofatumumab soient limitées, aucune interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments n'a été rapportée. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ofatumumab et la fludarabine, le cyclophosphamide, la bendamustine, le chlorambucil ou son métabolite actif, la moutarde d'acide phénylacétique.

L'efficacité des vaccins vivants atténués ou inactivés peut être altérée par l'ofatumumab. En conséquence, il conviendra d'éviter l'utilisation concomitante de ces vaccins avec l'ofatumumab. Si la vaccination est inévitable, il conviendra d'évaluer les bénéfices et les risques d'une vaccination lors du traitement par ofatumumab (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Etant donné que l'ofatumumab peut causer une déplétion du nombre de cellules B chez le fœtus, une contraception efficace (méthodes dont le taux de grossesse est inférieur à 1 %) doit être utilisée pendant le traitement par Arzerra et pendant les 12 mois suivant la dernière dose d'Arzerra. Après cette période, la planification d'une grossesse doit être évaluée par le médecin traitant en prenant en compte la maladie sous-jacente.

Grossesse

Sur la base des résultats des études menées chez l'animal et de son mécanisme d'action, l'ofatumumab peut provoquer une déplétion du taux de cellules B chez le fœtus (voir rubrique 5.1).

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte pour détecter un risque associé au produit. Il n'a pas été observé de tératogénicité ni de toxicité maternelle dans une étude de reprotoxicité animale, lors de l'administration d'ofatumumab à des femelles singes gravides (voir rubrique 5.3). L'ofatumumab ne doit pas être administré chez la femme enceinte à moins que les bénéfices attendus pour la mère ne l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

L'administration de vaccins vivants aux nouveaux-nés et aux nourissons exposés à l'ofatumumab *in utero* doit être évitée jusqu'à normalisation du taux de cellules B (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Allaitement

Le passage d'Arzerra dans le lait maternel n'est pas connu, cependant les IgG humaines passent dans le lait maternel. L'innocuité de l'ofatumumab chez la femme durant l'allaitement n'a pas été établie. Le passage de l'ofatumumab dans le lait n'a pas été étudié chez les animaux. Des données publiées suggèrent que la consommation de lait maternel par le nouveau-né et le nourrisson n'entraîne pas d'absorption substantielle des anticorps maternels dans la circulation. Un risque chez les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Arzerra et au cours des 12 mois suivant le traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'ofatumumab sur la fertilité chez l'Homme. Les effets sur la fertilité mâle ou femelle n'ont pas été évalués au cours des études chez les animaux.

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

Les effets d'Arzerra sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Aucun effet néfaste sur ces activités n'est prédictible de la pharmacologie de l'ofatumumab. Il faut tenir compte de l'état clinique du patient et de son profil de sécurité par rapport à l'ofatumumab lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer certaines tâches qui requièrent des aptitudes cognitives, motrices ou de jugement (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de l'ofatumumab est basé sur les données recueillies chez 1 168 patients au cours des essais cliniques dans la LLC (voir rubrique 5.1). Parmi ces patients, 643 ont été traités par ofatumumab en monothérapie (patients ayant une LLC en rechute ou réfractaire) et 525 par ofatumumab en association avec une chimiothérapie (chlorambucil ou bendamustine ou fludarabine et cyclophosphamide).

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec ofatumumab chez les patients traités en monothérapie et par ofatumumab en association avec une chimiothérapie, sont listés par classe-organe (classification MedDRA) et par fréquence, utilisant 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés suivant un ordre décroissant de gravité.

| <u>Convention MedDRA</u> | <u>Très fréquent</u> | <u>Fréquent</u> | <u>Peu fréquent</u> | |
|----------------------------|--|--|---|--|
| Infections et infestations | Infection des voies respiratoires basses (incluant la pneumonie), infection des voies respiratoires hautes | Sepsis (incluant sepsis neutropénique et choc septique), infection virale à herpès, infection urinaire | Infection par le VHB, réactivation du VHB, leucoencéphalopathie multifocale progressive | |

| | | | | |
|--|---------------------|--|---|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie, anémie | Neutropénie fébrile, thrombocytopénie, leucopénie | Agranulocytose, troubles de la coagulation, érythroblastopénie, lymphopénie | |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité* | Réactions anaphylactiques (incluant des chocs anaphylactiques)* | |
| Affections du système nerveux | | Céphalées* | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | Syndrome de lyse tumorale | |
| Affections cardiaques | | Tachycardie* | Bradycardie* | |
| Affections vasculaires | | Hypotension*, hypertension* | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dyspnée*, toux* | Bronchospasme*, gêne thoracique*, douleur oropharyngée*, congestion nasale* | Œdème pulmonaire*, hypoxie* | |
| Affections gastro-intestinales | Nausée*, diarrhées* | | Occlusion de l'intestin grêle | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rash* | Urticaire*, prurit*, rougeurs* | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Douleur dorsale* | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fièvre*, fatigue* | Syndrome de relargage des cytokines*, frissons (incluant des tremblements)*, hyperhidrose* | | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | Réaction liée à la perfusion* | | |
| *Ces événements peuvent être imputables à l'ofatumumab dans le cadre d'une réaction liée à la perfusion, apparaissant typiquement après le début de la perfusion et dans les 24 heures suivant la fin de la perfusion (voir rubrique 4.4). | | | | |

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Chez les 1 168 patients traités par l'ofatumumab au cours des essais cliniques dans la LLC, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions liées à la perfusion survenues chez 711 patients (61 %), à tout moment au cours du traitement. La majorité des réactions liées à la perfusion était de Grade 1 ou de Grade 2. Sept pour cent des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de Grade 3 et plus, à tout moment au cours du traitement. Deux pour cent des réactions liées à la perfusion ont nécessité l'interruption du traitement. Aucune réaction liée à la perfusion d'issue fatale n'a été rapportée (voir rubrique 4.4).

Infections

Sur les 1 168 patients traités par ofatumumab au cours des essais cliniques dans la LLC, 682 (58 %) ont présenté une infection, dont des infections bactériennes, virales et fongiques. Deux cent soixante huit (23 %) des 1 168 patients ont présenté des infections de Grade 3 et plus. Soixante cinq (6 %) des 1 168 patients ont présenté une infection d'évolution fatale.

Neutropénie

Parmi les 1 168 patients traités par ofatumumab au cours des essais cliniques, 420 (36 %) ont présenté un événement indésirable associé à une diminution du nombre de neutrophiles ; 129 (11 %) ont présenté un événement indésirable grave associé à une diminution du nombre de neutrophiles.

Dans une étude pivot réalisée chez des patients ayant une LLC non précédemment traitée (OMB110911 ; ofatumumab plus chlorambucil chez 217 patients, chlorambucil seul chez 227 patients), une neutropénie prolongée (définie par une neutropénie de Grade 3 ou 4 non résolue entre 24 et 42 jours après la dernière dose administrée du produit à l'étude) a été rapportée chez 41 patients (9 %) (23 patients [11 %] traités par ofatumumab en association avec le chlorambucil, et 18 patients [8 %] traités avec le chlorambucil seul). Une neutropénie tardive (définie par une neutropénie de Grade 3 ou 4 survenue au moins 42 jours après la dernière administration) a été rapportée chez neuf patients (4 %) traités par ofatumumab en association avec le chlorambucil, et trois patients traités avec le chlorambucil seul. Dans une étude pivot réalisée chez des patients en rechute de leur LLC (OMB110913, ofatumumab plus fludarabine et cyclophosphamide chez 181 patients ; fludarabine et cyclophosphamide chez 178 patients), une neutropénie prolongée a été rapportée chez 38 patients (11 %) (18 patients [10 %] traités par ofatumumab en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide comparé à 20 patients [11 %] dans le bras fludarabine et cyclophosphamide). Une neutropénie tardive a été rapportée chez treize patients (7 %) traités par ofatumumab en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide, et cinq patients (3 %) traités par fludarabine et cyclophosphamide.

Effets cardiovasculaires

L'effet de l'administration de doses multiples d'Arzerra sur l'intervalle QTc a été évalué dans une analyse poolée de trois études cliniques, en ouvert, chez des patients atteints d'une LLC (N = 85). Dans cette analyse poolée, des allongements de l'intervalle QT/QTc médian/moyen de plus de 5 msec ont été observés. Aucune modification importante de l'intervalle QTc moyen (à savoir >20 millisecondes) n'a été constatée. Aucun patient n'a présenté un allongement du QTc >500 msec. Aucun allongement du QTc concentration dépendant n'a été détecté.

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC10

Mécanisme d'action

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain (IgG1) qui se lie spécifiquement à un épitope distinct incluant à la fois la petite et la grande boucle extracellulaire de l'antigène CD20.

L'antigène CD20 est une phosphoprotéine trans-membranaire exprimée sur les lymphocytes B depuis le stade des pré-lymphocytes B jusqu'aux lymphocytes B matures et sur les tumeurs à cellules B. Les tumeurs à cellules B incluent la LLC (associée généralement à des taux d'expression plus faibles de CD20) et les lymphomes non-Hodgkiniens (où plus de 90 % des tumeurs ont des taux d'expression élevés de CD20). L'antigène CD20 n'est pas libéré de la surface cellulaire et n'est pas internalisé après la liaison avec l'anticorps.

La liaison de l'ofatumumab à l'épitope membranaire proximal de la petite boucle de l'antigène CD20 induit le recrutement et l'activation du complément à la surface de la cellule, pouvant conduire à une cytotoxicité dépendante du complément résultant en la lyse des cellules cancéreuses. Il a été montré que l'ofatumumab induisait une lyse cellulaire substantielle des cellules ayant une expression élevée de molécules de défense du complément. L'ofatumumab a également démontré sa capacité à provoquer la lyse cellulaire aussi bien dans les cellules à expression élevée et basse de CD20 et dans les cellules résistantes au rituximab. De plus, la liaison de l'ofatumumab permet le recrutement des cellules « natural killer » permettant l'induction de la mort des cellules par l'intermédiaire de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps.

Effets pharmacodynamiques

Le nombre de cellules B périphériques diminue après la première perfusion d'ofatumumab chez les patients atteints de pathologies hématologiques malignes. Chez tous les patients atteints de LLC, l'ofatumumab a induit une déplétion rapide et profonde du nombre de cellules B, qu'il soit administré seul ou en association.

Lorsque l'ofatumumab a été administré seul chez les patients ayant une LLC réfractaire, la diminution du nombre de cellules B (médiane) a été de 22 % après la première perfusion et de 92 % à la huitième perfusion hebdomadaire. Le nombre de cellules B périphériques est resté peu élevé au cours du reste du traitement chez la plupart des patients, et est resté inférieur à l'état initial jusqu'à 15 mois après la dernière perfusion chez les patients répondant au traitement.

Lorsque l'ofatumumab a été administré en association avec le chlorambucil chez les patients ayant une LLC non précédemment traitée, la diminution du nombre de cellules B (médiane) après le premier cycle et avant le sixième cycle mensuel a été de 94 % et >99 %. Six mois après la dernière perfusion, la diminution du nombre de cellules B (médiane) a été >99 %.

Lorsque l'ofatumumab a été administré en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide chez les patients en rechute de leur LLC, la diminution par rapport à l'inclusion (médiane) a été de 60 % après la première perfusion et la déplétion complète (100 %) a été atteinte après 4 cycles.

Immunogénicité

Il existe un potentiel d'immunogénicité avec les protéines thérapeutiques comme l'ofatumumab. Des prélèvements de sérum provenant de plus de 1 000 patients inclus dans le programme clinique de la LLC ont été testés pour la détection d'anticorps anti-ofatumumab pendant et après les périodes de traitement s'étendant de 8 semaines à 2 ans. La formation d'anticorps anti-ofatumumab a été mise en évidence chez moins de 0,5 % des patients atteints de LLC après le traitement par ofatumumab.

Efficacité et sécurité cliniques

LLC non précédemment traitée :

L'étude OMB110911 (étude randomisée, en ouvert, bras parallèles, multicentrique) a évalué l'efficacité d'Arzerra en association avec le chlorambucil comparé au chlorambucil seul chez 447 patients ayant une LLC non précédemment traitée, pour lesquels un traitement à base de fludarabine était considéré comme inapproprié (par exemple du fait d'un âge avancé ou de la présence de co-morbidités), avec une maladie active et éligibles au traitement. Les patients ont reçu soit Arzerra en perfusion intraveineuse une fois par mois (cycle 1 : 300 mg le jour 1 et 1 000 mg le jour 8. cycles suivants : 1 000 mg le jour 1, tous les 28 jours) en association avec le chlorambucil (10 mg/m² par voie orale les jours 1 à 7, tous les 28 jours), soit le chlorambucil seul (10 mg/m² par voie orale les jours 1 à 7, tous les 28 jours). Les patients ont reçu le traitement pendant un minimum de 3 mois jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse ou jusqu'à un maximum de 12 cycles. L'âge médian était de 69 ans (entre 35 et 92 ans), 27 % des patients avaient 75 ans ou plus, 63 % étaient des hommes et 89 % étaient de race blanche. Le score médian du « Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics » (CIRS-G) a été de 9 et 31 % des patients ont eu un score CIRS-G >10. La médiane de la clairance de la créatinine (Clcr), évaluée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault, était de 70 ml/min et 48 % des patients avaient une Clcr < à 70 ml/min. Les patients ayant un score de performance « Eastern Cooperative Oncology Group » (ECOG) de 0 à 2 ont été inclus dans l'étude ; 91 % d'entre eux avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Environ 60 % des patients ont reçu 3 à 6 cycles d'Arzerra et 32 % ont reçu 7 à 12 cycles. Le nombre médian de cycles effectué par les patients a été de 6 (dose totale d'Arzerra de 6 300 mg).

Le critère d'évaluation principal était la médiane de survie sans progression (PFS) évaluée, en aveugle, par un Comité de revue indépendant (IRC), en utilisant les recommandations de 2008 de « l'International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia » (IWCLL) mettant à jour les recommandations du « National Cancer Institute-sponsored Working Group » (NCI-WG). Le taux de réponse globale comprenant la réponse complète a également été évalué par un IRC en utilisant les recommandations IWCLL de 2008.

Arzerra en association avec le chlorambucil a montré une amélioration statistiquement significative (71 %) de la médiane de PFS comparé au chlorambucil seul (HR: 0,57 ; IC à 95 %: 0,45 – 0,72) (voir Tableau 1 et Figure 1). Le bénéfice sur la PFS de l'ajout d'Arzerra a été observé chez tous les patients, y compris ceux ayant des facteurs biologiques de mauvais pronostic (comme une délétion 17 p ou 11q, IGVH non muté, β 2M >3 500 μ g/l et expression de ZAP-70).

Tableau 1. Résumé de la PFS d'Arzerra en association avec le chlorambucil comparé au chlorambucil dans le traitement de la LLC non précédemment traitée

| Analyse primaire et en sous-groupe de la PFS (en mois) évaluée par un IRC | Chlorambucil (N=226) | Arzerra et chlorambucil (N=221) |
|---|---------------------------------|--|
| Médiane, tous les patients | 13,1 | 22,4 |
| IC à 95 % | (10,6 ; 13,8) | (19,0 ; 25,2) |
| Hazard ratio | 0,57 (0,45 ; 0,72) | |
| Valeur de p | p<0,001 | |
| Age ≥75 ans (n = 119) | 12,2 | 23,8 |
| Co-morbidité 0 ou 1 (n = 126) | 10,9 | 23,0 |
| Co-morbidités 2 ou plus (n=321) | 13,3 | 21,9 |
| ECOG 0, 1 (n=411) | 13,3 | 23,0 |
| ECOG 2 (n= 35) | 7,9 | 20,9 |
| CIRS-G ≤10 (n = 310) | 13,1 | 21,7 |
| CIRS-G >10 (n= 137) | 12,2 | 23,2 |
| Clcr <70 ml/min (n= 214) | 10,9 | 23,1 |
| Clcr ≥70 ml/min (n= 227) | 14,5 | 22,1 |
| délétion 17p ou 11q (n = 90) | 7,9 | 13,6 |
| IGVH muté (≤98 %) (n= 177) | 12,2 | 30,5 |
| IGVH non muté (>98 %) (n= 227) | 11,7 | 17,3 |
| β2M ≤3 500 µg/l (n=109) | 13,8 | 25,5 |
| β2M >3 500 µg/l (n=322) | 11,6 | 19,6 |
| ZAP-70 positive (n=161) | 9,7 | 17,7 |
| ZAP-70 intermédiaire (n=160) | 13,6 | 25,3 |
| ZAP-70 négative (n=100) | 13,8 | 25,6 |
| IGVH muté et ZAP-70 négative (n=60) | 10,5 | NA |
| IGHV muté et ZAP-70 positive (n=35) | 7,9 | 27,2 |
| IGVH non muté et ZAP-70 négative (n=27) | 16,7 | 16,2 |
| IGVH non muté et ZAP-70 positive (n=122) | 11,2 | 16,2 |
| Abréviations: β2M= beta-2-microglobuline, IC= Intervalle de confiance ; CIRS-G= « Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics », LLC= leucémie lymphoïde chronique, Clcr= clairance de la créatinine, ECOG= « Eastern Cooperative Oncology Group », IGVH= Région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines, IRC= Comité de revue indépendant, N= nombre, NR= non atteint, PFS= survie sans progression, ZAP-70 = protéine kinase 70 associée à la chaîne zéta. | | |

Des données limitées sont disponibles dans la population hétérogène de race non-blanche et chez les patients ayant un score de performance ECOG = 2.

Figure 1. Estimation de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par un IRC dans la LLC non précédemment traitée

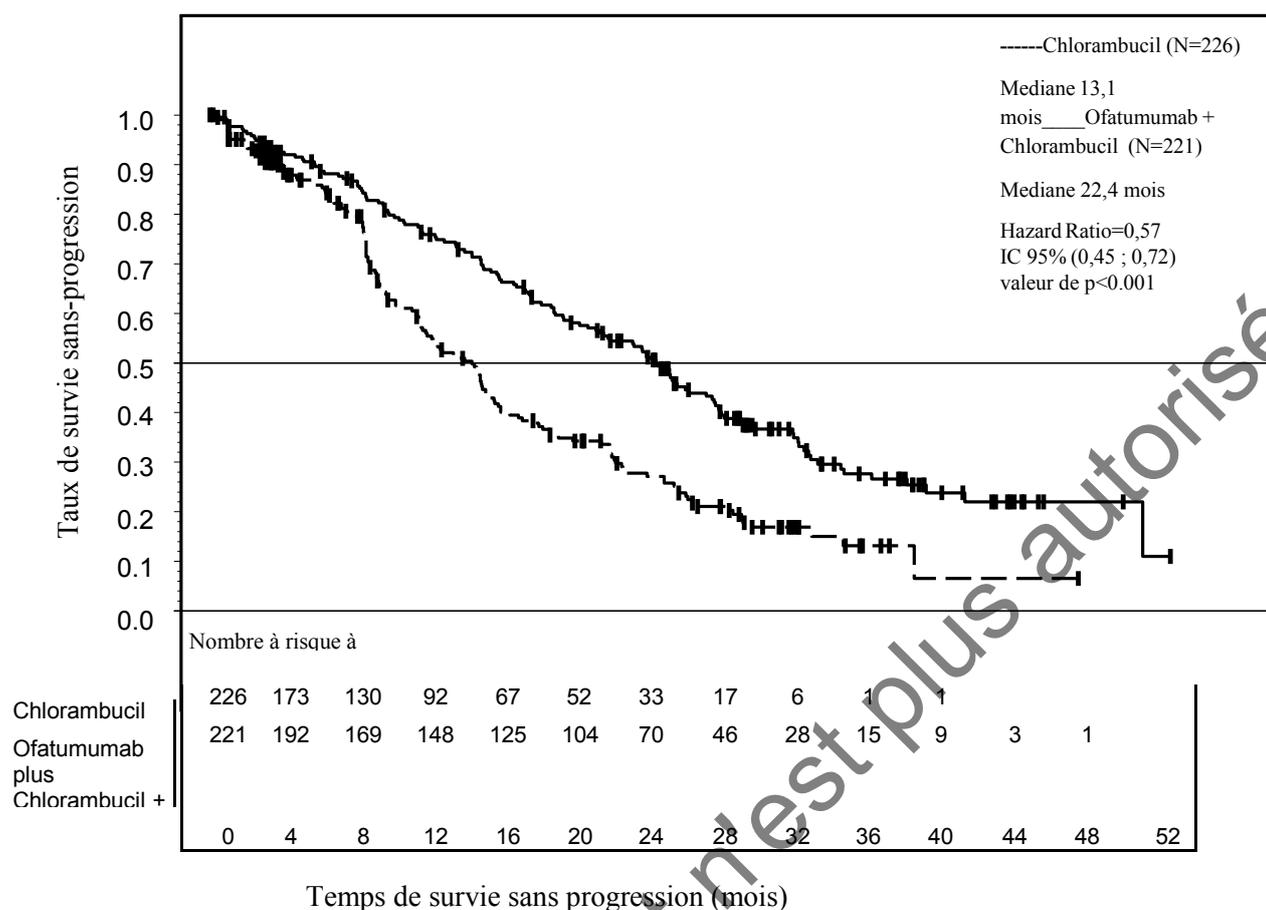


Table 2. Résumé des critères d'évaluation secondaires d'Arzerra en association avec le chlorambucil comparé au chlorambucil dans le traitement de la LLC non précédemment traitée

| Critère d'évaluation secondaire évalué par un IRC | Chlorambucil (N=226) | Arzerra et chlorambucil (N=221) |
|--|----------------------|---------------------------------|
| ORR (%) | 69 | 82 |
| IC à 95 % | (62,1 ; 74,6) | (76,7 ; 87,1) |
| Valeur de p | p<0,001 | |
| RC (%) | 1 | 12 |
| RC avec MRD négative (% de RC) | 0 | 37 |
| Durée médiane de la réponse, tous patients (en mois) | 13,2 | 22,1 |
| IC à 95 % | (10,8 ; 16,4) | (19,1 ; 24,6) |
| Valeur de p | p<0,001 | |
| Abréviations : IC= Intervalle de confiance, LLC= Leucémie Lymphoïde Chronique, RC= Réponse complète, IRC= Comité de revue indépendant, MRD= Maladie résiduelle minimale, N= Nombre, ORR= Taux de réponse globale | | |

L'étude OMB115991 a évalué l'efficacité d'Arzerra en association avec la bendamustine chez 44 patients atteints d'une LLC non précédemment traitée, considérés comme inappropriés à recevoir un traitement à base de fludarabine. Les patients ont reçu Arzerra en perfusion intraveineuse une fois par mois (cycle 1 : 300 mg le jour 1 et 1 000 mg le jour 8. cycles suivants : 1 000 mg le jour 1, tous les 28 jours) en association avec la bendamustine par voie intraveineuse (90 mg/m² les jours 1 et 2, tous les 28 jours). Les patients ont reçu le traitement pendant un maximum de 6 cycles. Le nombre médian de cycles effectué par les patients a été de 6 (dose totale d'Arzerra de 6300 mg).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale, évalué par l'investigateur conformément aux recommandations IWCLL de 2008.

Les résultats de l'étude ont démontré qu'Arzerra en association avec la bendamustine est un traitement efficace avec un taux de réponse globale de 95 % (IC à 95 % : 85 ; 99) et une réponse complète de 43 %. Plus de la moitié des patients (56 %) avec une réponse complète avaient une maladie résiduelle minimale (MRD) négative à la fin du traitement de l'étude.

Il n'existe pas de donnée comparant Arzerra en association avec la bendamustine ou avec le chlorambucil versus un traitement à base de rituximab, tel que le rituximab en association avec le chlorambucil. Par conséquent, le bénéfice de cette nouvelle association par rapport à un traitement à base de rituximab n'est pas connu.

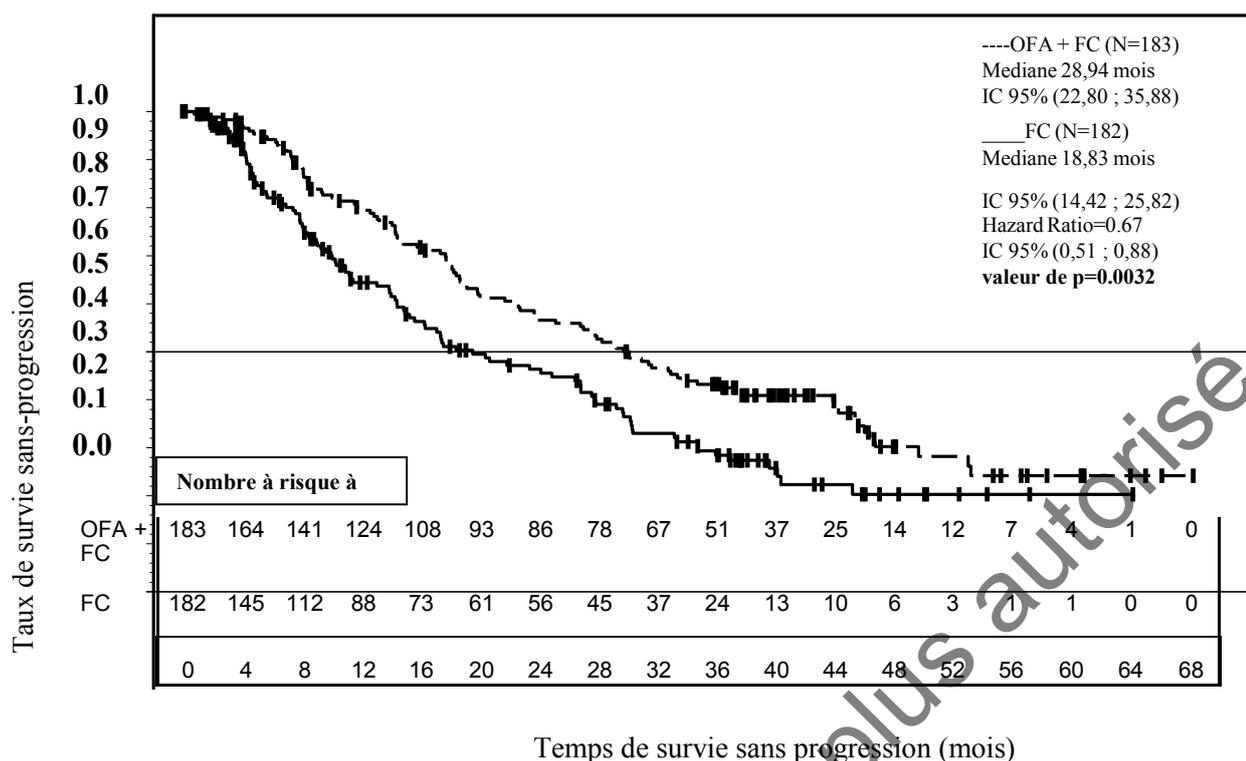
LLC en rechute

L'étude OMB110913 (étude randomisée, en ouvert, bras parallèles, multicentrique) a évalué l'efficacité de l'ofatumumab en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide comparé à la fludarabine et au cyclophosphamide chez 365 patients ayant une LLC en rechute (définie comme un patient ayant reçu au moins un premier traitement pour sa LLC et ayant précédemment atteint une réponse/rémission complète ou partielle mais présentant la preuve d'une maladie en progression après une période de six mois ou plus). Les caractéristiques de la maladie à l'initiation et les marqueurs pronostic étaient équilibrés entre les bras de traitement et représentatifs d'une population LLC en rechute. L'âge médian des patients était de 61 ans (entre 32 et 90 ans, 7 % étaient âgés de 75 ans ou plus), 60 % étaient des hommes et 16 %, 55 % et 28 % des patients étaient respectivement au stade Binet A, B et C. La majorité des patients (81 %) avait reçu 1 à 2 lignes de traitement précédentes (parmi lesquels approximativement 50 % n'en avaient reçu qu'1) et 21 % des patients avaient reçu précédemment du rituximab. Le score médian du CIRS a été de 7 (entre 4 et 17), 36 % des patients avaient une Clcr <70 ml/min, 93 % des patients avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Des données limitées sont disponibles pour la population non-caucasienne et chez les patients avec un score de performance ECOG de 2.

Les patients ont reçu ofatumumab en perfusions intraveineuses (cycle 1 : 300 mg le premier jour et 1 000 mg le huitième jour ; puis 1 000 mg le premier jour de chaque cycle suivant tous les 28 jours). Approximativement 90 % des patients ont reçu 3 à 6 cycles d'ofatumumab et 66 % ont terminé les 6 cycles.

La survie sans progression (PFS), critère d'évaluation principal évalué en aveugle par un comité de revue indépendant (IRC) selon les recommandations du « National Cancer Institute-sponsored Working Group » (NCI-WG) mises à jour (2008), a été prolongée dans le bras ofatumumab plus fludarabine-cyclophosphamide (OFA+FC) comparé au bras fludarabine-cyclophosphamide (FC) (28,9 mois versus 18,8 mois ; HR=0,67 ; IC à 95 % : 0,51-0,88, p=0,0032) résultant en une amélioration de 10 mois de la PFS médiane (voir Figure 2). Sur la base d'une évaluation locale (par l'investigateur), la PFS était conforme avec le critère d'évaluation principal et résultait en une amélioration d'environ 11 mois de la PFS médiane (27,2 mois pour OFA+FC versus 16,8 mois pour FC ; HR=0,66 ; IC à 95 % : 0,51-0,85, p=0,0009).

Figure 2. Estimation de Kaplan-Meier de la PFS dans la LLC en rechute



Le taux de réponse globale (ORR) était également évalué par un IRC selon les recommandations du NCI-WG de 2008. L'ORR a été supérieur pour OFA+FC versus FC (84 % versus 68 %, $p=0,0003$). Le délai médian jusqu'au prochain traitement a été plus long dans le bras OFA+FC versus FC (48,1 mois versus 40,1 mois ; $HR=0,73$; IC à 95 % : 0,51-1,05). Le délai médian jusqu'à progression a été plus long dans le bras OFA+FC versus FC (42,1 mois versus 26,8 mois ; $HR=0,63$; IC à 95 % : 0,45-0,87).

Avec un suivi médian d'approximativement 34 mois, 67 décès (37 %) dans le bras OFA+FC et 69 décès (38 %) dans la bras FC ont été rapportés. Les résultats de survie globale ont montré un $HR=0,78$ (56,4 mois versus 45,8 mois pour le bras OFA+FC versus le bras FC ; IC à 95 % : 0,56-1,09 ; $p=0,1410$).

LLC réfractaire

Arzerra a été administré en monothérapie à 223 patients ayant une LLC réfractaire (étude Hx-CD20-406). L'âge des patients (médiane) était de 64 ans (intervalle d'âge entre 41 et 87 ans), et la majorité d'entre eux étaient de sexe masculin (73 %) et de race blanche (96 %). Le nombre de traitements antérieurs reçus (médiane) était de 5, incluant du rituximab (57 %). Sur ces 223 patients, 95 étaient réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab (défini comme l'échec d'obtenir au moins une réponse partielle au traitement par fludarabine ou alemtuzumab ou comme la progression de la maladie dans les 6 mois suivant la dernière administration de fludarabine ou d'alemtuzumab). Des données cytogénétiques (FISH) ont été obtenues à l'inclusion pour 209 patients. 36 patients présentaient un caryotype normal et des aberrations chromosomiques ont été détectées chez 174 patients ; 47 patients présentaient une délétion 17p, 73 une délétion 11q, 23 une trisomie 12q et 31 une délétion 13q comme seule aberration.

Le taux de réponse globale était de 49 % chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (voir Tableau 3 résumant les données d'efficacité de l'étude). Le taux de réponse au traitement par Arzerra chez les patients ayant reçu précédemment un traitement par rituximab, soit en monothérapie soit en association avec d'autres médicaments, était similaire à celui des patients qui n'avaient pas reçu précédemment de traitement par rituximab.

Tableau 3. Résumé des réponses au traitement par Arzerra chez les patients ayant une LLC réfractaire

| Critère de jugement (principal) ¹ | Patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab n = 95 |
|---|---|
| Taux de réponse globale Répondeurs, n (%) IC à 95,3 % (%) | 47 (49) 39 - 60 |
| Taux de réponse chez les patients ayant préalablement reçu un traitement par rituximab Répondeurs, n (%) IC à 95 % (%) | 25/56 (45) 31 - 59 |
| Taux de réponse chez les patients présentant une anomalie chromosomique Délétion 17p Répondeurs, n (%) IC à 95 % (%) Délétion 11q Répondeurs, n (%) IC à 95 % (%) | 10/27 (37) 19 - 58 15/32 (47) 29 - 65 |
| Survie globale médiane Mois IC à 95 % | 13,9 9,9 - 18,6 |
| Survie sans progression Mois IC à 95 % | 4,6 3,9 - 6,3 |
| Durée de réponse médiane Mois IC à 95 % | 5,5 3,7 - 7,2 |
| Temps médian jusqu'au prochain traitement pour LLC Mois IC à 95 % | 8,5 7,2 - 9,9 |
| ¹ Le taux de réponse globale a été évalué par un Comité de Réponse Indépendant se conformant aux recommandations du NC-IWG sur la LLC. | |

Des améliorations ont également été démontrées au niveau des composantes du critère de réponse du NCIWG. Celles-ci comprenaient des améliorations associées aux symptômes constitutionnels, lymphadénopathie, organomégalie ou cytopénie (voir Tableau 4).

Tableau 4. Résumé des améliorations cliniques d'une durée minimum de 2 mois chez les patients réfractaires présentant des anomalies à l'inclusion

| Critère d'efficacité ou paramètres hématologiques ^a | Patients avec bénéfice / patients avec anomalies à l'inclusion (%) |
|---|--|
| | Patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab |
| Nombre de lymphocytes Diminution ≥ 50 % Normalisation ($\leq 4 \times 10^9/l$) | 49/71 (69) 36/71 (51) |
| Résolution complète des symptômes constitutionnels ^b | 21/47 (45) |
| Lymphadénopathie ^c Amélioration ≥ 50 % Résolution complète | 51/88 (58) 17/88 (19) |
| Splénomégalie Amélioration ≥ 50 % Résolution complète | 27/47 (57) 23/47 (49) |
| Hépatomégalie Amélioration ≥ 50 % Résolution complète | 14/24 (58) 11/24 (46) |
| Hémoglobine < 11 g/dl à l'inclusion jusqu'à > 11 g/dl après l'inclusion | 12/49 (24) |
| Nombre de plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$ à l'inclusion jusqu'à > 50 % d'augmentation ou $> 100 \times 10^9/l$ après l'inclusion | 19/50 (38) |
| Neutrophiles $< 1 \times 10^9/l$ à l'inclusion jusqu'à $> 1,5 \times 10^9/l$ | 1/17 (6) |
| ^a Sont exclus les visites de patients depuis la date de la première transfusion, un traitement par érythropoïétine, ou un traitement par des facteurs de croissance. Pour les patients dont les données à l'inclusion sont manquantes, ont été prises en compte pour l'inclusion les dernières données obtenues à la randomisation ou à un moment non prévu par le calendrier. ^b La résolution complète des symptômes constitutionnels (fièvre, sueurs nocturnes, fatigue, perte de poids) est définie comme la présence de tous symptômes à l'inclusion, suivie d'une absence de ces symptômes. ^c La lymphadénopathie est mesurée par la somme des produits de plus grands diamètres (SPD) tel qu'évaluée au cours de l'examen médical. | |

Arzerra a aussi été administré à un groupe de patients (n = 112) avec une importante lymphadénopathie (« bulky ») défini par au moins un ganglion lymphatique > 5 cm qui était également réfractaire à la fludarabine. Le taux de réponse globale dans ce groupe était de 43 % (IC à 95,3 % : 33 - 53). La survie sans progression (médiane) était de 5,5 mois (IC à 95 % : 4,6 - 6,4) et la survie globale (médiane) était de 17,4 mois (IC à 95 % : 15,0 - 24,0). Le taux de réponse chez les patients ayant reçu préalablement un traitement par rituximab était de 38 % (IC à 95 % : 23 - 61). Ces patients présentaient également une amélioration clinique comparable aux patients réfractaires à la fois à la fludarabine et à l'alemtuzumab, sur les critères d'efficacité et les paramètres hématologiques décrits ci-dessus.

De plus, un groupe de patients (n = 16) qui était inéligible/intolérant au traitement par fludarabine et/ou intolérant au traitement par alemtuzumab a été traité par Arzerra. Le taux de réponse globale dans ce groupe était de 63 % (IC à 95,3 % : 35 - 85).

Une étude randomisée, en ouvert, à deux bras (OMB114242), a été conduite chez des patients présentant une LLC avec une lymphadénopathie volumineuse (« Bulky ») réfractaire à la fludarabine, en échec après au moins 2 traitements antérieurs (n=122), afin de comparer le traitement par Arzerra en monothérapie (n=79) à un autre traitement laissé au choix du médecin (n=43). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence au niveau de la PFS, critère d'évaluation principal évalué par un Comité de revue indépendant (IRC) (5,4 *versus* 3,6 mois ; HR=0,79 ; p=0,27). La PFS observée dans le bras Arzerra en monothérapie était comparable aux résultats observés avec Arzerra en monothérapie dans l'étude Hx-CD20-406.

Une étude de détermination de dose (Hx-CD20-402) a été menée sur 33 patients ayant une LLC en rechute ou réfractaire. L'âge des patients (médiane) était de 61 ans (intervalle d'âge entre 27 et 82 ans), la majorité était de sexe masculin (58 %), et tous de race blanche.

Le traitement par Arzerra (administré à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines) a conduit à un taux de réponse objective de 50 % dans le groupe ayant reçu la plus forte dose (1ère dose : 500 mg ; 2nde, 3ème et 4ème doses : 2 000 mg), avec 12 rémissions partielles et une rémission nodulaire partielle. Pour le groupe ayant reçu la plus forte dose, le temps jusqu'à progression (médiane) était de 15,6 semaines (IC à 95 % : 15 - 22,6) dans la population totale analysée, et de 23 semaines (IC : 20 - 31) chez les répondeurs. La durée de réponse était de 16 semaines (IC : 13 - 19) et le temps jusqu'au prochain traitement pour LLC était de 52,4 semaines (IC : 36,9 - non estimable).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Arzerra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la leucémie lymphoïde chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Globalement, le profil pharmacocinétique de l'ofatumumab était cohérent entre les indications, que le produit soit administré seul ou en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide ou le chlorambucil. L'ofatumumab avait un profil pharmacocinétique non linéaire du fait de la diminution de sa clairance au cours du temps.

Absorption

Arzerra étant administré en perfusion intraveineuse ; il n'y a pas d'absorption.

Distribution

L'ofatumumab a un faible volume de distribution, avec des valeurs moyennes de V_{ss} allant de 1,7 à 8,1 l selon les études, les niveaux de doses, et le nombre de perfusions.

Biotransformation

L'ofatumumab est une protéine dont le métabolisme attendu est la dégradation en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquitaires. Il n'a pas été mené d'étude de biotransformation classique.

Élimination

L'ofatumumab s'élimine de deux façons : soit par une voie indépendante de la cible comme les autres IgG, soit par une voie influencée par la cible qui correspond à une liaison aux cellules B. Une diminution rapide et soutenue du nombre de cellules B CD20+ a été constatée après la première perfusion d'ofatumumab, ne laissant qu'un nombre réduit d'antigènes CD20+ disponibles pour se combiner à l'anticorps pendant les perfusions suivantes. En conséquence, les valeurs de clairance (CL) de l'ofatumumab étaient plus basses et les valeurs de demi-vie ($t_{1/2}$) étaient beaucoup plus importantes après les perfusions suivantes qu'après la première perfusion ; au cours des perfusions répétées sur plusieurs semaines, les valeurs de C_{max} et d'ASC de l'ofatumumab ont davantage augmenté que les valeurs cumulées attendues au vu des données de la première perfusion.

Les paramètres pharmacocinétiques principaux de l'ofatumumab seul ou en association sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de l'ofatumumab (moyenne géométrique)

| Population (traitement) | Régime de dose | Cycle ⁽¹⁾ | C _{max} (µg/ml) | ASC (µg.h/ml) | CL (ml/h) | t _{1/2} (jours) |
|--|--|---------------------------|-----------------------------|------------------|--------------|-----------------------------|
| LLC réfractaire (ofatumumab) | 1 ^{ère} perfusion (300 mg) | Cycle 1 | 61,4 | | | |
| | 2 000 mg: 1 perfusion par semaine pendant 8 semaines puis 1 perfusion par mois pendant 4 mois | 12 ^{ème} dose | 827 | 166 000 | 12,1 | 11,5 |
| | 1 ^{ère} perfusion (300 mg) | Cycle 1 | 51,8 | 2 620 | | |
| | Perfusion de 1 000 mg par mois | Cycle 4 | 285 | 65 100 | 15,4 | 18,5 |
| Patients non précédemment traités (ofatumumab + chlorambucil) | 1 ^{ère} perfusion (300 mg) | Cycle 1 | 61,4 | 3 560 | | |
| | 1 000 mg le 8 ^{ème} jour du cycle 1 puis des perfusions de 1 000 mg 1 fois par mois | Cycle 4 | 313 | 89 100 | 11,2 | 19,9 |
| LLC en rechute (ofatumumab + FC) | | | | | | |

⁽¹⁾ Cycle pour lequel les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans ce tableau.

C_{max}: concentration maximale d'ofatumumab à la fin de la perfusion, ASC: exposition à l'ofatumumab pendant la durée d'une dose, CL: clairance de l'ofatumumab après des doses multiples, T_{1/2}: demi-vie finale

Nombres arrondis à 3 chiffres significatifs

Populations particulières

Personnes âgées (≥65 ans)

L'analyse de pharmacocinétique de population dans une étude croisée de patients âgés de 21 à 87 ans a montré que l'âge n'est pas un facteur significatif sur la pharmacocinétique de l'ofatumumab.

Population pédiatrique

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible en pédiatrie.

Sexe

L'analyse de population d'une étude croisée a montré que le sexe n'a qu'un effet modeste (12 %) sur le volume central de distribution de l'ofatumumab avec des valeurs de C_{max} et d'ASC plus élevées chez les patients de sexe féminin (48 % des patients de cette analyse étaient des patients de sexe masculin et 52 % de sexe féminin) ; ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs, et par conséquent aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

La clairance de la créatinine calculée à l'inclusion ne s'est pas révélée être un facteur significatif sur la pharmacocinétique de l'ofatumumab dans une analyse de population d'une étude croisée chez des patients dont les valeurs de clairance de la créatinine s'échelonnaient de 26 à 287 ml/min. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine >30 ml/min). Il existe des données de pharmacocinétique limitées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Les IgG1 comme l'ofatumumab sont catabolisées par des enzymes protéolytiques ubiquitaires, qui ne se trouvent pas uniquement dans les tissus hépatiques ; en conséquence, il est peu probable que des modifications de la fonction hépatique aient un effet sur l'élimination de l'ofatumumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée à des singes a montré une diminution attendue du nombre de cellules B des tissus lymphoïde et périphérique sans autre manifestation toxicologique associée. Comme prévu, une diminution de la réponse immunitaire humorale IgG à une hémocyanine KLH (« keyhole limpet haemocyanin ») a été observée, mais aucun effet n'a été observé sur les réponses d'hypersensibilité de type retardé. Chez un petit nombre d'animaux, on a pu observer une plus grande destruction des globules rouges, vraisemblablement à cause des anticorps anti-médicament enveloppant les globules rouges des singes. Le nombre de réticulocytes a augmenté chez ces singes, indiquant une réponse régénérative de la moelle osseuse.

L'administration de l'ofatumumab par voie intraveineuse à des singes cynomolgus gravides à la dose de 100 mg/kg une fois par semaine du 20^{ème} au 50^{ème} jour de gestation n'a engendré ni toxicité maternelle, ni toxicité pour le fœtus, ni tératogénéité. A la fin de l'organogénèse (48^{ème} jour de gestation), l'exposition à l'ofatumumab (ASC_m) correspondait de 0,46 à 3,6 fois l'exposition chez l'homme après la huitième perfusion de la dose maximale recommandée chez l'homme de 2 000 mg. Au 100^{ème} jour de gestation, une diminution du nombre de cellules B liée à l'activité pharmacologique de l'ofatumumab a été observée au niveau du cordon ombilical et des tissus spléniques fœtaux. Les poids des rates ont diminué d'environ 15 % dans le groupe recevant une faible dose et d'environ 30 % dans le groupe recevant une forte dose, en comparaison aux valeurs chez le témoin. Aucune étude sur le développement pré- et post-natal n'a été réalisée. La récupération post-natale n'a donc pas pu être démontrée.

Etant donné que l'ofatumumab est un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité et de carcinogénéité n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arginine
Acétate de sodium (E262)
Chlorure de sodium
Polysorbate 80 (E433)
Edétate disodique (E386)
Acide chlorhydrique (E507) (pour l'ajustement du pH)
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

3 ans.

Solution diluée pour perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 48 heures à température ambiante (inférieure à 25°C).

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas immédiatement utilisé, la durée et les conditions de conservation avant administration sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, à moins que la reconstitution/dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (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

Arzerra 100 mg solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre transparent de Type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl scellé par une capsule en aluminium, contenant 5 ml de solution à diluer pour perfusion.

Arzerra est disponible en boîte de 3 flacons.

Arzerra 1 000 mg solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre transparent de Type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl scellé par une capsule en aluminium, contenant 50 ml de solution à diluer pour perfusion.

Arzerra est disponible en boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Dilution

Arzerra solution à diluer pour perfusion ne contient pas de conservateur ; par conséquent, la dilution doit être réalisée dans des conditions aseptiques. La solution diluée pour perfusion doit être administrée dans les 24 heures qui suivent la préparation. Toute solution non utilisée après ce délai doit être jetée.

Avant dilution d'Arzerra

Avant dilution, vérifier que la solution d'Arzerra ne contient pas de particule et qu'il n'y a pas eu de changement de couleur du produit. La solution d'ofatumumab doit être incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser la solution d'Arzerra s'il y a un changement de couleur.

Ne pas agiter le flacon d'ofatumumab au cours de cette vérification.

Comment diluer la solution pour perfusion

La solution d'Arzerra doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant administration, dans des conditions aseptiques.

Arzerra 100 mg solution à diluer pour perfusion

Dose de 300 mg : Utiliser 3 flacons (15 ml au total, soit 5 ml par flacon):

- Prélever et jeter 15 ml d'une poche de 1 000 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- Prélever 5 ml d'ofatumumab de chacun des 3 flacons et injecter dans la poche de 1 000 ml ;
- Ne pas agiter ; mélanger la solution diluée en effectuant de lents retournements.

Arzerra 1 000 mg solution à diluer pour perfusion

Dose de 1 000 mg : Utiliser 1 flacon (50 ml au total, soit 50 ml par flacon):

- Prélever et jeter 50 ml d'une poche de 1 000 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- Prélever 50 ml d'ofatumumab du flacon et injecter dans la poche de 1 000 ml ;
- Ne pas agiter ; mélanger la solution diluée en effectuant de lents retournements.

Dose de 2 000 mg : Utiliser 2 flacons (100 ml au total, soit 50 ml par flacon):

- Prélever et jeter 100 ml d'une poche de 1 000 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- Prélever 50 ml d'ofatumumab de chacun des 2 flacons et injecter dans la poche de 1 000 ml ;
- Ne pas agiter ; mélanger la solution diluée en effectuant de lents retournements.

Comment administrer la solution diluée

Arzerra ne doit pas être administré en injection intraveineuse directe ou en bolus. Administrer à l'aide d'une pompe pour perfusion i.v.

La perfusion doit être administrée dans les 24 heures qui suivent la préparation. Toute solution non utilisée après ce délai doit être jetée.

Arzerra ne doit pas être mélangé, ou administré en perfusion avec d'autres médicaments ou d'autres solutions par voie intraveineuse. Pour éviter un tel risque, bien rincer la voie avant et après administration d'ofatumumab avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

LLC non précédemment traitée et LLC en rechute

Pour la première perfusion, administrer sur 4 heures et 30 minutes (voir rubrique 4.2), à l'aide d'une voie centrale ou périphérique, selon le schéma suivant :

Si la première perfusion ne s'accompagne d'aucun effet indésirable grave, les perfusions suivantes de 1 000 mg doivent être administrées sur 4 heures (voir rubrique 4.2), à l'aide d'une voie centrale ou périphérique, selon le schéma ci-dessous. Si un quelconque effet indésirable lié à la perfusion se manifeste, la perfusion doit être interrompue puis reprise quand l'état du patient est stable (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations).

Schéma de perfusion

| Temps après le début de la perfusion (minutes) | Perfusion 1 | Perfusions suivantes* |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| | Débit de perfusion (ml/heure) | Débit de perfusion (ml/heure) |
| 0-30 | 12 | 25 |
| 31-60 | 25 | 50 |
| 61-90 | 50 | 100 |
| 91-120 | 100 | 200 |
| 121-150 | 200 | 400 |
| 151-180 | 300 | 400 |
| 180+ | 400 | 400 |

*Si la perfusion précédente ne s'accompagnait d'aucun effet indésirable grave lié à la perfusion. Si un effet indésirable quelconque lié à la perfusion est observé, la perfusion doit être interrompue et reprise lorsque l'état du patient est stabilisé (voir rubrique 4.2 du RCP).

LLC réfractaire :

Pour la première et la seconde perfusion, administrer sur 6 heures et 30 minutes (voir rubrique 4.2), à l'aide d'une voie centrale ou périphérique, selon le schéma suivant :

Si la seconde perfusion ne s'accompagnait d'aucun effet indésirable grave, les perfusions suivantes (3 à 12) doivent être administrées sur 4 heures (voir rubrique 4.2), à l'aide d'une voie centrale ou périphérique, selon le schéma ci-dessous. Si un quelconque effet indésirable lié à la perfusion se manifeste, la perfusion doit être interrompue puis reprise quand l'état du patient est stable (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations).

Schéma de perfusion

| Temps après le début de la perfusion (minutes) | Perfusions 1 et 2 | Perfusions 3* à 12 |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| | Débit de perfusion (ml/heure) | Débit de perfusion (ml/heure) |
| 0-30 | 12 | 25 |
| 31-60 | 25 | 50 |
| 61-90 | 50 | 100 |
| 91-120 | 100 | 200 |
| 121+ | 200 | 400 |

*Si la deuxième perfusion ne s'accompagne d'aucun effet indésirable grave lié à la perfusion. Si un effet indésirable quelconque lié à la perfusion est observé, la perfusion doit être interrompue et reprise lorsque l'état du patient est revenu à la normale (voir rubrique 4.2 du RCP).

Si des effets indésirables ont été observés, les débits de perfusion doivent être diminués (voir rubrique 4.2).

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

Arzerra 100 mg solution à diluer pour perfusion

EU/1/10/625/001

Arzerra 1 000 mg solution à diluer pour perfusion

EU/1/10/625/003

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

Date de première autorisation : 19 avril 2010

Date du dernier renouvellement : 17 février 2015

10. DATE DE MISE A 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/>

Ce médicament n'est plus autorisé