

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES 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. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 mg de brentuximab vedotin.

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

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

Excipients à effet notoire

Chaque flacon contient environ 13,2 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre ou agglomérat, blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT (voir rubrique 5.1).

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

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

La dose initiale recommandée lors de la reprise du traitement, chez les patients atteints de LH ou LAGCs récidivant ou réfractaire précédemment répondeurs à un traitement par ADCETRIS est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Dans certains cas, le traitement peut être initié à la dernière dose tolérée (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

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

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

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

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

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

Pour les patients atteints d'un LH ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT, le traitement par ADCETRIS doit être instauré après rétablissement de l'ASCT sur la base d'une évaluation clinique. Ces patients doivent recevoir un maximum de 16 cycles (voir rubrique 5.1).

Les patients atteints de LTC doivent recevoir un maximum de 16 cycles (voir rubrique 5.1).

Adaptations posologiques

Neutropénie

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

Tableau 1 : Adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie

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

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

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

Neuropathie périphérique

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

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

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

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

Sujets âgés

Sur la base des analyses PK de population (voir rubrique 5.2) et du profil de tolérance chez les patients âgés, qui sont cohérents avec ceux des patients adultes, les recommandations de dose pour les patients âgés de 65 ans ou plus sont les mêmes que pour les adultes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données disponibles à ce jour sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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

Mode d'administration

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

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

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

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

Pancréatite

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

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

Toxicité pulmonaire

Des cas de toxicité pulmonaire, notamment de pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par brentuximab vedotin. Bien qu'une relation de causalité avec le brentuximab vedotin n'ait pas été établie, le risque de toxicité pulmonaire ne peut être écarté. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires (tels qu'une toux, une dyspnée), un diagnostic précoce doit être établi et les patients traités en conséquence. La suspension du traitement par brentuximab vedotin doit être envisagée pendant les investigations et jusqu'à l'amélioration des symptômes.

Infections graves et infections opportunistes

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

Réactions liées à la perfusion

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

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

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

Les RLP sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients présentant des anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin (voir rubrique 4.8).

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté avec le brentuximab vedotin. Les patients présentant une tumeur en prolifération rapide et une masse tumorale élevée présentent un risque de développer un syndrome de lyse tumorale. Ces patients doivent être étroitement surveillés et pris en

charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques médicales. La prise en charge du SLT peut inclure une réhydratation intensive, une surveillance de la fonction rénale, une correction des déséquilibres électrolytiques, un traitement anti-hyperuricémique et un traitement symptomatique.

Neuropathie périphérique

Le traitement par brentuximab vedotin peut provoquer une neuropathie périphérique à la fois sensitive et motrice. La neuropathie périphérique induite par brentuximab vedotin est un effet de l'exposition cumulée à ce médicament et elle est dans la plupart des cas réversible. Dans les essais cliniques, la majorité des patients présentaient une amélioration ou une résolution de leurs symptômes (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme de neuropathie à type d'hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, gêne, sensation de brûlure, douleur neuropathique ou faiblesse. L'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique peut justifier un report et une réduction de la dose de brentuximab vedotin ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Toxicités hématologiques

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

Neutropénie fébrile

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

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

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

Complications gastro-intestinales

Des complications gastro-intestinales (GI), notamment occlusion intestinale, iléus, entérocolite, colite neutropénique, érosion, ulcère, perforation et hémorragie, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par brentuximab vedotin. En cas d'aggravation ou de nouveaux symptômes GI, un diagnostic précoce doit être réalisé et un traitement approprié doit être mis en place.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité se traduisant par une élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) a été rapportée avec le brentuximab vedotin. Des cas graves d'hépatotoxicité, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés. Une affection hépatique pré-existante, des comorbidités et des traitements concomitants peuvent également majorer le risque. La fonction hépatique doit être évaluée avant l'instauration du traitement et surveillée régulièrement chez les patients recevant du brentuximab vedotin. Chez les patients développant une hépatotoxicité, une modification de la posologie, un report ou une interruption du traitement par brentuximab vedotin peuvent s'avérer nécessaires.

Hyperglycémie

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

LTC CD30+

L'amplitude de l'effet thérapeutique sur les sous-types de LTC CD30+ autres que le mycosis fongoïde (MF) et le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) n'est pas clairement établi en raison de l'insuffisance de données cliniques solides. Dans deux études de phase 2 simple bras évaluant le brentuximab vedotin, l'activité sur la maladie a été démontrée dans les sous-types de syndrome de Sézary (SS), de papulose lymphomatoïde (PL) et d'histologie de LTC mixte. Ces données suggèrent que l'efficacité et la tolérance peuvent être extrapolées à d'autres sous-types de LTC CD30+. Néanmoins, ADCETRIS doit être utilisé avec prudence chez les autres patients atteints de LTC CD30+, après évaluation minutieuse et individuelle du rapport bénéfice/risque potentiel (voir rubrique 5.1).

Teneur en sodium des excipients

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

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

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

L'administration concomitante de brentuximab vedotin et de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, a augmenté d'environ 73 % les taux circulants de la MMAE, l'agent antimicrotubules lié au brentuximab vedotin, sans modifier les taux circulants de brentuximab vedotin. Toutefois, l'administration concomitante de brentuximab vedotin avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine peut augmenter l'incidence de neutropénie. En cas de neutropénie, se reporter au Tableau 1 : Adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie (voir rubrique 4.2).

L'administration concomitante de brentuximab vedotin et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, n'a pas modifié les taux circulants de brentuximab vedotin. Bien que les données PK soient limitées, l'administration concomitante de rifampicine a montré une diminution des concentrations plasmatiques des métabolites de la MMAE pouvant être dosés.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Dans les données compilées d'ADCETRIS en monothérapie dans les études sur le LH, le LAGCs et le LTC (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 et C25007, voir rubrique 5.1), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) étaient les suivants : infections, neuropathie périphérique sensitive, nausées, fatigue, diarrhée, fièvre, infection des voies respiratoires supérieures,

neutropénie, éruption cutanée, toux, vomissements, arthralgie, neuropathie périphérique motrice, réactions liées à la perfusion, prurit, constipation, dyspnée, perte de poids, myalgie et douleur abdominale.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 12 % des patients. La fréquence de ces effets indésirables graves individuels était ≤ 1 %.

Les événements indésirables ont motivé un arrêt du traitement par le brentuximab vedotin chez 24 % des patients.

Les données de tolérance chez les patients retraités avec ADCETRIS (SGN35-006, voir rubrique 5.1) étaient cohérentes avec celles observées dans les études pivots de phase 2 combinées, à l'exception de la neuropathie motrice périphérique dont l'incidence était plus élevée (28 % contre 9 % dans les études pivots de phase 2) et qui était principalement de Grade 2. Les patients avaient également une incidence plus élevée d'arthralgie, d'anémie de Grade 3 et de dorsalgie comparés aux patients observés dans les études pivots de phase 2 combinées.

Les données de tolérance chez des patients avec un LH récidivant ou réfractaire qui n'avaient pas reçu de greffe autologue de cellules souches et qui étaient traités avec la dose recommandée de 1,8 mg/kg toutes les trois semaines dans une étude de phase 4 simple bras (n = 60), les études de phase 1 avec escalade de dose et des études de pharmacologie clinique (n=15 patients) et dans les ATU (n = 26 patients) (voir rubrique 5.1) étaient similaires au profil de tolérance des études cliniques pivots.

Tableau répertoriant les effets indésirables

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

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec ADCETRIS

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection ^a , infection des voies respiratoires supérieures
Fréquent :	Zona, pneumonie, herpès simplex, candidose buccale
Peu fréquent :	Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bactériémie à <i>Staphylococcus</i> , infection à cytomégalovirus ou réactivation d'une infection à cytomégalovirus, sepsis/choc septique
Fréquence indéterminée :	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Neutropénie
Fréquent :	Anémie, thrombopénie
Peu fréquent :	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent :	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent :	Hyperglycémie
Peu fréquent :	Syndrome de lyse tumorale
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique motrice
Fréquent :	Étourdissements
Peu fréquent :	Polyneuropathie démyélinisante
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Nausées, diarrhée, vomissements, constipation, douleurs abdominales
Peu fréquent :	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Elévation des alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Éruption cutanée ^a , prurit
Fréquent :	Alopécie
Peu fréquent :	Syndrome de Stevens-Johnson/ Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie
Fréquent :	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue, fièvre, réactions liées à la perfusion ^a
Fréquent :	Frissons
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids

^a. Représente un groupe de termes préférés.

Description des effets indésirables sélectionnés

Neutropénie

Dans les essais cliniques, la neutropénie a motivé un report de traitement chez 14 % des patients. Une neutropénie de Grade 3 a été rapportée chez 13 % des patients et une neutropénie de Grade 4 a été rapportée chez 5 % des patients. Aucun patient n'a nécessité de diminution de dose ni d'interruption du traitement pour la neutropénie.

Une neutropénie sévère et prolongée (≥ 1 semaine) pouvant survenir avec ce traitement est susceptible d'augmenter le risque de voir les patients développer des infections graves. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez < 1 % des patients (voir rubrique 4.2).

Dans la population des études pivots de phase 2 (SG035-0003 et SG035-0004), la durée médiane des neutropénies de Grade 3 ou de Grade 4 était limitée (1 semaine) ; 2 % des patients ont présenté une neutropénie de Grade 4 qui a duré 7 jours ou plus. Moins de la moitié des patients admis dans les études pivots de phase 2 ayant une neutropénie de Grade 3 ou de Grade 4 ont présenté également des infections concomitantes, et la majorité des infections de ce type étaient de Grade 1 ou de Grade 2.

Infections graves et infections opportunistes

Dans les essais cliniques, des infections graves et des infections opportunistes sont apparues chez 10 % des patients. Des cas de sepsis ou de choc septique sont apparus chez < 1 % des patients. Les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées étaient le zona et l'herpès simplex.

Neuropathie périphérique

Dans les essais cliniques, une neuropathie apparue pendant le traitement a été observée chez 59 % de la population et une neuropathie périphérique motrice a été observée chez 14 % des patients. La neuropathie périphérique a conduit à l'interruption du traitement chez 15 % des patients, à une réduction de la dose chez 15 % des patients et à un report de la dose chez 17 % des patients. Chez les patients ayant développé une neuropathie périphérique, le délai d'apparition médian de la neuropathie périphérique était de 12 semaines. La durée médiane du traitement chez les patients ayant interrompu leur traitement suite à l'apparition d'une neuropathie périphérique était de 12 cycles.

Chez les patients ayant présenté une neuropathie périphérique dans les études pivots de phase 2 (SG035-0003 et SG035-0004) et dans les études de phase 3 randomisées (SGN35-005 et C25001), la durée médiane du suivi de la fin du traitement à la dernière évaluation était comprise entre 48,9 et 98 semaines. Au moment de la dernière évaluation, une résolution ou une amélioration des symptômes de leur neuropathie périphérique a été mise en évidence chez la plupart des patients affectés (82-85 %). La durée médiane entre l'apparition et la résolution ou l'amélioration pour toute manifestation était comprise entre 16 et 23,4 semaines.

Chez les patients atteints d'un LH ou d'un LAGCs récidivant ou réfractaire qui étaient traités par le brentuximab vedotin (SGN35-006), la majorité des patients (80 %) présentait également une amélioration ou une résolution des symptômes de neuropathie périphérique au moment de la dernière évaluation.

Réactions liées à la perfusion

Des cas de RLP, tels que céphalées, rash, dorsalgie, vomissements, frissons, nausées, dyspnée, prurit et toux, ont été rapportés chez 13 % des patients. Des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés (voir rubrique 4.4). Les symptômes d'une réaction anaphylactique peuvent comprendre, entre autres, une urticaire, un œdème de Quincke, une hypotension et un bronchospasme.

Immunogénicité

Dans les essais cliniques, les anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin ont été régulièrement recherchés par immunodosage électrochimiluminescent sensible. L'incidence de réactions liées à la perfusion était plus élevée parmi les patients ayant des anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin, par opposition aux patients transitoirement positifs ou négatifs.

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

Une tendance en faveur d'une augmentation de la clairance du brentuximab vedotin a été observée chez les patients pédiatriques présentant des ADA. Aucun patient âgé de moins de 12 ans (0 sur 11) n'a développé d'ADA persistant et 2 patients âgés de 12 ans et plus (2 sur 23) ont présenté une persistance des ADA.

Population pédiatrique

La tolérance a été évaluée dans une étude de phase 1/2 menée chez des patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans (n = 36) atteints d'un LH ou d'un LAGCs en rechute ou réfractaire (R/R) (voir rubrique 5.1). Dans cette étude incluant 36 patients, aucun nouveau problème de sécurité n'a été rapporté.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

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

Effets pharmacodynamiques

Electrophysiologie cardiaque

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

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

Efficacité clinique

Lymphome de Hodgkin

Etude SG035-0003

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

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

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

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

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

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

Le taux de réponse objective (ORR) par l'évaluation IRF a été de 75 % (76 des 102 patients de la population en intention de traiter [ITT]), et une réduction de la tumeur a été rapportée chez 94 % des patients. Le taux de rémission complète (CR) a atteint 33 % (34 des 102 patients de la population en ITT). La survie globale médiane (OS) a été de 40,5 mois (la durée médiane de l'observation (temps jusqu'au décès ou dernier contact) après l'administration de la première dose a été de 35,1 mois (de 1,8-72,9+ mois). Le taux de survie globale à 5 ans a été estimé à 41 % (IC à 95 % [31 % ; 51 %]). En règle générale, les conclusions des investigateurs sont concordantes avec l'analyse indépendante des scans. Parmi ceux traités, 8 patients répondeurs ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique. Des résultats complémentaires sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 5.

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

Meilleure réponse clinique (N = 102)	A l'analyse indépendante (IRF) N (%)	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR)	76 (75)	64,9 ; 82,6
Rémission complète (CR)	34 (33)	24,3 ; 43,4
Rémission partielle (PR)	42 (41)	NA
Taux de contrôle de la maladie (CR + PR + stabilisation de la maladie)	98 (96)	90,3 ; 98,9
Durée de la réponse	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR) ^a	6,7 mois	3,6 ; 14,8
Rémission complète (CR)	27,9 mois	10,8 ; NE ^b
Survie globale		IC à 95 %
Médiane	40,5 mois	28,7 ; 61,9
Taux de survie globale (OS) estimé à 5 ans	41 %	31 % ; 51 %

^a. La durée de la réponse a été comprise entre 1,2+ mois et 43+ mois, et la durée médiane du suivi après l'administration de la première dose a été de 9,0 mois chez les patients chez qui une réponse objective (OR) a été identifiée.

^b. Non estimable.

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

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

Données des patients atteints de LH non éligibles à une greffe de cellules souches (SCT)

Étude C25007

Une étude de phase 4 simple bras a été menée chez des patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire (n = 60) qui avaient reçu au moins une chimiothérapie antérieure et qui, à l'initiation du traitement par brentuximab vedotin, n'étaient pas considérés éligibles à une SCT ou à une polychimiothérapie. Le nombre médian de cycles était de 7 (de 1-16). Les patients étaient traités avec 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin toutes les 3 semaines. Selon l'IRF, le taux de réponse objective (ORR) dans la population ITT était de 50 % (IC à 95 %, 37-63 %). Une meilleure réponse globale de RC a été rapportée pour 7 patients (12 %) ; une RP a été rapportée pour 23 patients (38 %). Parmi ces 30 patients, le délai médian de réponse, défini comme le délai entre la première dose et la première RP ou RC, était de 6 semaines (de 5-39). Le délai médian de meilleure réponse globale, définie comme le délai entre la première dose et la meilleure réponse clinique de RP ou RC, était de 11 semaines (de 5-60). Vingt-huit patients (47 %) ont reçu une SCT après une médiane de 7 cycles (de 4-16) de traitement par brentuximab vedotin. Les 32 patients (53 %) n'ayant pas reçu de SCT par la suite ont également pris du brentuximab vedotin pendant une durée médiane de 7 cycles (de 1-16).

Sur les 60 patients inclus dans l'étude, 49 patients (82 %) avaient reçu plusieurs traitements anticancéreux antérieurs et 11 patients (18 %) avaient reçu un seul traitement anticancéreux antérieur. D'après l'IRF, l'ORR était de 51 % (IC à 95 % [36-66 %]) pour les patients ayant reçu plusieurs traitements anticancéreux et de 45 % (IC à 95 % [17-77 %]) pour les patients ayant reçu un seul traitement anticancéreux antérieur. Parmi les patients ayant reçu plusieurs traitements anticancéreux

antérieurs, une meilleure réponse globale de RC a été rapportée chez 6 patients (12 %) et une RP a été rapportée chez 19 patients (39 %). Parmi les patients ayant reçu un seul traitement anticancéreux antérieur, une RC a été rapportée chez un patient (9 %) et une RP a été rapportée chez 4 patients (36 %). Sur les 49 patients qui avaient reçu plusieurs lignes de traitement antérieures, 22 patients (45 %) ont ensuite reçu une SCT ; sur les 11 patients qui avaient reçu un seul traitement antérieur, 6 patients (55 %) ont ensuite reçu une SCT.

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

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

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

Etude SGN35-005

L'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, à 2 bras incluant 329 patients atteints d'un LH et ayant un risque de récurrence ou de progression après une ASCT. Les patients atteints d'une maladie cérébro-méningée confirmée, notamment des antécédents de LEMP, étaient exclus de l'étude. Les caractéristiques des patients sont précisées dans le tableau 6. Sur les 329 patients, 165 ont été randomisés dans le bras de traitement et 164 ont été randomisés dans le bras placebo. Dans l'étude, les patients devaient recevoir leur première dose après rétablissement de l'ASCT (de 30 à 45 jours après l'ASCT). Les patients étaient traités avec 1,8 mg/kg d'ADCETRIS ou un placebo correspondant, par voie intraveineuse sur 30 minutes, toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles.

Les patients admissibles devaient présenter au moins l'un des facteurs de risque suivants :

- LH réfractaire au traitement de première ligne
- LH récidivant ou progressif survenu < 12 mois après la fin du traitement de première ligne
- Atteinte extra-ganglionnaire au moment de la récurrence pré-ASCT, notamment extension extra-ganglionnaire des ganglions dans les organes vitaux adjacents

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques initiales des patients et de la maladie dans l'étude de phase 3 sur le LH post-ASCT

Caractéristiques des patients	Brentuximab vedotin N = 165	Placebo N = 164
Âge médian, ans (tranche)	33 ans (18-71)	32 ans (18-76)
Sexe	76H (46 %)/89F (54 %)	97H (59 %)/67F (41 %)
Statut ECOG		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)
2	1 (1 %)	0
Caractéristiques de la maladie		
Nombre médian de chimiothérapies antérieures (intervalle)	2 (2-8)	2 (2-7)
Délai médian entre le diagnostic de LH et la première dose (intervalle)	18,7 mo (6,1-204,0)	18,8 mo (7,4-180,8)
Stade au diagnostic initial du LH		
Stade I	1 (1 %)	5 (3 %)
Stade II	73 (44 %)	61 (37 %)
Stade III	48 (29 %)	45 (27 %)
Stade IV	43 (26%)	51 (31 %)
Non connu	0	2 (1 %)
Statut du PET scan avant l'ASCT		
FDG-AVID	64 (39 %)	51 (31 %)
FDG-NEGATIVE	56 (34 %)	57 (35 %)
NON REALISÉ	45 (27 %)	56 (34 %)
Atteinte extra-ganglionnaire au moment de la récurrence pré-ASCT	54 (33 %)	53 (32 %)
Symptômes de type B ^a	47 (28 %)	40 (24 %)
Meilleure réponse au traitement de rattrapage pré-ASCT ^b		
Réponse complète	61 (37 %)	62 (38 %)
Réponse partielle	57 (35 %)	56 (34 %)
Réponse stable	47 (28 %)	46 (28 %)
Statut du LH à l'issue de la chimiothérapie standard de première ligne ^b		
Réfractaire	99 (60 %)	97 (59 %)
Réfractaire dans les < 12 mois	53 (32 %)	54 (33 %)
Récidivant dans les >=12 mois	13 (8 %)	13 (8 %)

^{a.} Pour la maladie réfractaire ou dès progression ou récurrence après le traitement de première ligne.

^{b.} Facteurs de stratification à la randomisation.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 7. Le critère d'évaluation primaire de la SSP a été atteint et affichait une différence de SSP médiane de 18,8 mois en faveur du bras de traitement.

Tableau 7 : résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LH à risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT et traités avec 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin toutes les 3 semaines

	Brentuximab Vedotin N = 165	Placebo N = 164	Risque relatif stratifié
Survie sans progression^a	Médiane par IRF		
	42,9 mois (IC à 95 % [30,4, 42,9])	24,1 mois (IC à 95 % [11,5, -])	0,57 (IC à 95 % [0,40, 0,81]) Test log-rank stratifié P = 0,001
	Médiane selon l'Investigateur		
	Non atteint (IC à 95% [26,4, -])	15,8 mois (IC à 95% [8,5, -])	0,5 (IC à 95% [0,36, 0,70]) ^b
Survie globale	Nombre de décès (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (IC à 95 % [0,67, 1,97])

^a. Au moment de la première analyse, le temps de suivi médian dans les deux bras était de 30 mois [intervalle de 0 à 50].

^b. Le test log-rank stratifié n'a pas été réalisé pour la SSP selon l'Investigateur.

Les analyses de sous-groupe pré-spécifiées de la SSP selon l'IRF ont été réalisées en fonction de la meilleure réponse des patients au traitement de rattrapage pré-ASCT, le statut du LH après le traitement de première ligne, l'âge, le sexe, le poids initial, le statut de performance ECOG initial, le nombre de traitements avant l'ASCT, la région géographique, le statut PET pré-ASCT, les symptômes de type B après échec du traitement de première ligne et le statut d'atteinte extra-ganglionnaire pré-ASCT. Les analyses ont montré une tendance constante à un bénéfice pour les patients sous brentuximab vedotin par rapport aux patients sous placebo, à l'exception des patients âgés de ≥ 65 ans (n = 8).

Aucune différence n'a été observée en termes de qualité de vie entre les bras de traitement et placebo. L'analyse de l'utilisation des ressources médicale (URM) a montré que les hospitalisations et les consultations externes, ainsi que les journées travaillées/autres activités manquées par les patients et les aidants, étaient moins élevées avec le brentuximab vedotin qu'avec le placebo chez les patients atteints de LH avec un risque accru de récurrence.

Une analyse actualisée réalisée après 3 ans de suivi a montré une amélioration prolongée de la SSP selon l'IRF (RR = 0,58 [IC à 95 % (0,41, 0,81)]).

Analyses post hoc des facteurs de risque

Des analyses post hoc ont été réalisées pour évaluer l'impact du risque élevé (nombre de facteurs de risque) sur le bénéfice clinique (Tableau 8). Les facteurs de risque représentatifs pour ces analyses étaient :

- LH survenu < 12 mois ou LH réfractaire au traitement de première ligne
- Meilleure réponse de RP ou de MS au dernier traitement de rattrapage, déterminée par TDM et/ou PET scan
- Atteinte extra-ganglionnaire à la récurrence pré-ASCT
- Symptômes de type B à la récurrence pré-ASCT
- Au moins deux traitements de rattrapage antérieurs.

Les résultats de ces analyses post hoc suggèrent un bénéfice clinique accru chez les patients avec au moins deux facteurs de risque mais aucune différence en fonction des facteurs de risque individuels. Aucun bénéfice n'a été observé en termes de SSP ou de SG chez les patients avec un facteur de risque de récurrence ou de progression.

Tableau 8 : Résumé de la SSP selon l'IRF et de la SG selon le nombre de facteurs de risque dans l'étude de phase 3 sur le LH post-ASCT

Survie sans progression selon l'IRF						
	Nombre de facteurs de risque = 1		Nombre de facteurs de risque ≥ 2		Nombre de facteurs de risque ≥ 3	
	Brentuximab Vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab Vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab Vedotin N = 82	Placebo N = 84
Nombre de patients dont la maladie a progressé ou qui sont décédés ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Risque relatif stratifié	1,65 (IC à 95 % [0,60, 4,55]) ^b		0,49 (IC à 95 % [0,34, 0,71])		0,43 (IC à 95 % [0,27, 0,68])	
Survie globale						
	Nombre de facteurs de risque = 1		Nombre de facteurs de risque ≥ 2		Nombre de facteurs de risque ≥ 3	
	Brentuximab Vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab Vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab Vedotin N = 82	Placebo N = 84
Nombre de décès ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Risque relatif stratifié	7,94 (IC à 95 % [0,93, 68,06]) ^b		0,94 (IC à 95 % [0,53, 1,67])		0,92 (IC à 95 % [0,45, 1,88])	

^a. Décès sans progression antérieure ou plusieurs visites d'évaluation manquées.

^b. Indique les résultats de l'analyse non stratifiée.

^c. Les événements sont les décès de toutes causes.

Au moment de l'analyse actualisée (3 ans de suivi) chez les patients avec au moins 2 facteurs de risque, le risque relatif pour la SSP selon l'IRF était de 0,49 (IC à 95 % [0,34, 0,71]) et le risque relatif pour la SSP selon l'investigateur était de 0,41 (IC à 95 % [0,29, 0,58]) (voir Figures 1 et 2).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP selon l'IRF chez les patients avec ≥ 2 facteurs de risque

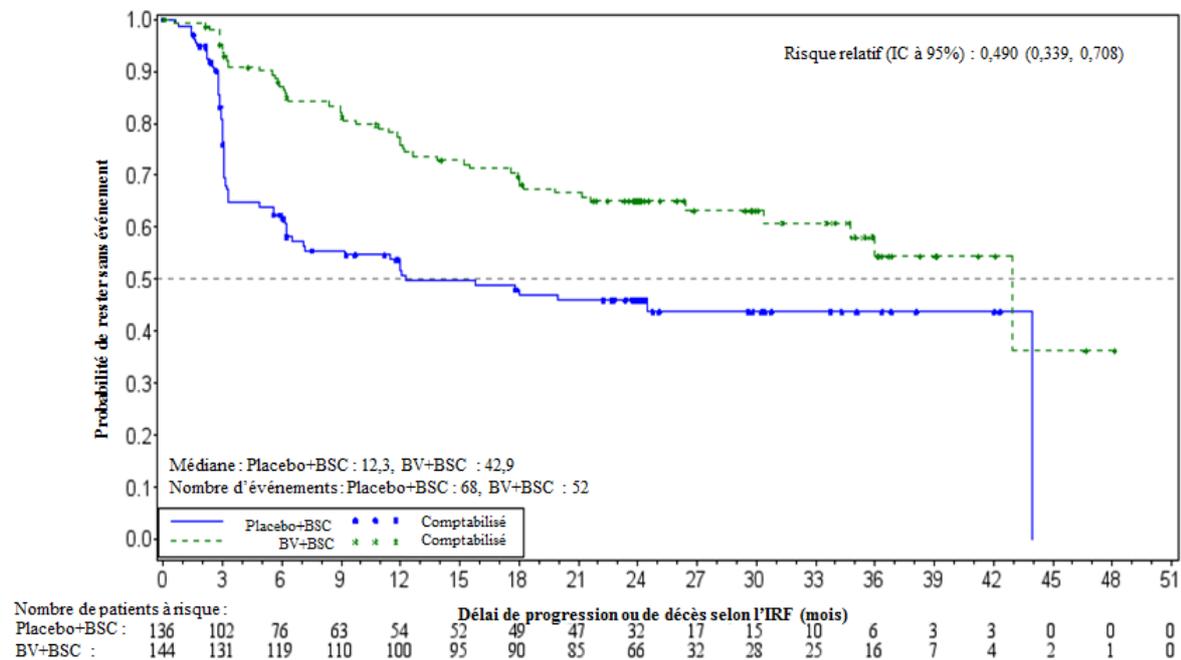
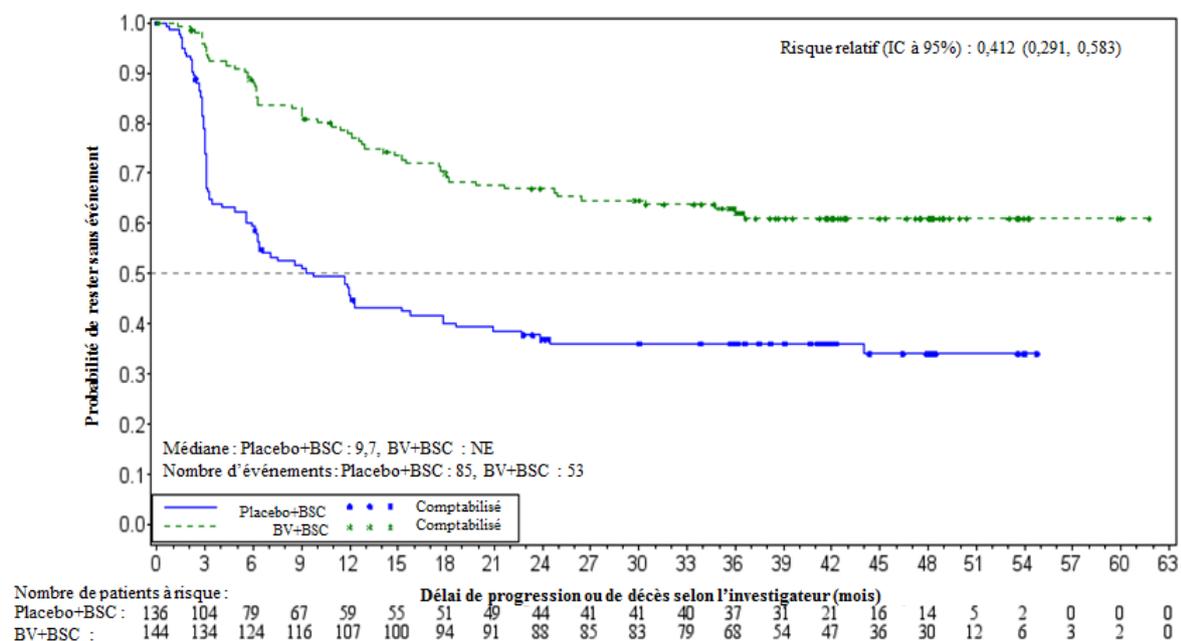


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP selon l'investigateur chez les patients avec ≥ 2 facteurs de risque



Etude SGN35-006 (étude de retraitement)

L'efficacité du retraitement par brentuximab vedotin chez les patients précédemment répondeurs (CR ou PR) au traitement par brentuximab vedotin a été évaluée dans une étude de phase 2, en ouvert, multicentrique. Vingt patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire ont reçu une dose initiale de 1,8 mg/kg et un patient a reçu une dose initiale de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS administré par perfusion

intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le nombre médian de cycles reçus a été de 7 (de 2-37 cycles). Sur les 20 patients évaluable atteints d'un LH et retraités par brentuximab vedotin, une CR a été rapportée pour 6 d'entre eux (30 %) et une PR pour 6 d'entre eux (30 %) avec un ORR de 60 %. La durée médiane de la réponse a été respectivement de 9,2 et 9,4 mois chez les patients ayant atteint une OR (CR+PR) et une CR.

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

Etude SG035-0004

L'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin en monothérapie ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique à bras unique (étude SG035-0004) menée chez 58 patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire. Se reporter au Tableau 9 ci-dessous qui récapitule les caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques des patients et de la pathologie dans l'étude de phase 2 sur le LAGC systémique récidivant ou réfractaire

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

- L'indice des performances ECOG en conditions initiales était de 2 chez un patient, ce qui n'était pas autorisé par le protocole et a été saisi en tant que « critère d'inclusion non respecté ».
- Le LAGCs primitif réfractaire est défini comme une absence de rémission complète ou une progression dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement de première ligne.

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

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

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

Le Taux de réponse objective (ORR) selon l'évaluation de l'IRF a atteint 86 % (50 des 58 patients de la population en ITT). Le taux de CR a été de 59 % (34 des 58 patients de la population en ITT), et une réduction de la tumeur (de tout grade) a été rapportée chez 97 % des patients. La survie globale à 5 ans a été estimée à 60 % (IC à 95 % [47 %; 73 %]). La durée médiane de l'observation (temps

jusqu'au décès ou dernier contact) après l'administration de la première dose a été de 71,4 mois. En règle générale, les conclusions des investigateurs sont concordantes avec l'analyse indépendante des scans. Parmi ceux traités, 9 patients répondeurs ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique et 9 autres patients répondeurs une greffe autologue de cellules souches. Des résultats complémentaires sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 10 et la Figure 3.

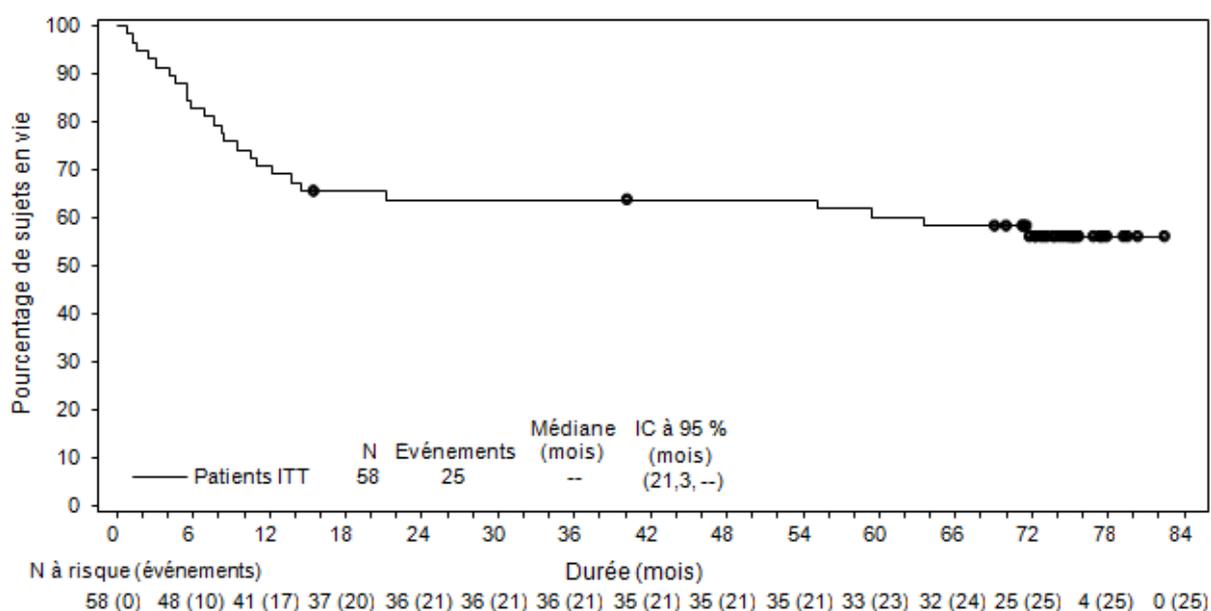
Tableau 10 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire traités par le brentuximab vedotin à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines

Meilleure réponse clinique (N = 58)	A l'analyse indépendante (IRF), N (%)	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR+PR)	50 (86)	74,6 ; 93,9
Rémission complète (CR)	34 (59)	44,9 ; 71,4
Rémission partielle (PR)	16 (28)	NA
Taux de contrôle de la maladie (CR + PR + stabilisation de la maladie)	52 (90)	78,8 ; 96,1
Durée de la réponse	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR) ^a	13,2	5,7 ; 26,3
Rémission complète (CR)	26,3	13,2 ; NE ^b
Survie sans progression	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Médiane	14,6	6,9 ; 20,6
Survie globale	Médiane	IC à 95 %
Médiane	Non atteinte	21,3 ; NE ^b

^a. La durée de la réponse a été comprise entre 0,1 mois et 39,1+ mois, et la durée médiane du suivi après l'administration de la première dose a été de 15,5 mois chez les patients chez qui une réponse objective (OR) a été identifiée.

^b. Non estimable.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la OS



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

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

Etude SGN35-006 (étude de retraitement)

L'efficacité du retraitement par brentuximab vedotin chez les patients précédemment répondeurs (CR ou PR) au traitement par brentuximab vedotin a été évaluée dans une étude de phase 2, en ouvert, multicentrique. Sept patients atteints d'un LAGCs récidivant ont reçu une dose initiale de 1,8 mg/kg et un patient a reçu une dose initiale de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le nombre médian de cycles reçus a été de 8,5 (de 2-30 cycles). Sur les 8 patients atteints de LAGCs, 3 ont été retraités deux fois, soit un total de 11 retraitements. Suite au retraitement par brentuximab vedotin, une CR a été rapportée pour 6 patients (55 %) et une PR pour 4 patients (36 %), avec un ORR de 91 %. La durée médiane de la réponse a été respectivement de 8,8 et 12,3 mois chez les patients ayant atteint une OR (CR+PR) et une CR.

Lymphome T cutané

Étude C25001

L'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin en monothérapie ont été évaluées dans une étude pivot multicentrique, randomisée et en ouvert de phase 3 incluant 128 patients atteints d'un LTC CD30+ histologiquement confirmé. La positivité à CD30 était définie comme ≥ 10 % de cellules lymphoïdes cibles démontrant une coloration membranaire, cytoplasmique et/ou de Golgi selon un dosage immunohistochimique (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Les patients avec un diagnostic de mycosis fongoïde [MF] ou de lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules [LCPAGC] étaient éligibles pour participer à l'étude. Les patients ont été stratifiés par ces types de pathologie et randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit du brentuximab vedotin, soit du méthotrexate ou du bexarotène, choisi par le médecin. Les patients atteints d'un LCPAGC avaient déjà reçu soit une radiothérapie, soit au moins un traitement systémique antérieur, et les patients atteints d'un MF avaient déjà reçu au moins un traitement systémique antérieur. Les patients avec un diagnostic concomitant de LAGC systémique, d'un syndrome de Sézary et d'un autre lymphome non hodgkinien (à l'exception de la papulose lymphomatoïde [PL]) étaient exclus de cette étude. Les patients étaient traités avec 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin par voie intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles ou de 48 semaines, à la discrétion du médecin. Le nombre médian de cycles était de 12 environ dans le bras brentuximab vedotin. Dans le bras de traitement déterminé par le médecin, la durée médiane du traitement (nombre de cycles) chez les patients recevant du bexarotène était de 16 semaines environ (5,5 cycles) et de 11 semaines (3 cycles) pour les patients recevant du méthotrexate. Le tableau 11 présente un résumé des caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie dans l'étude de phase 3 sur le LTC (population ITT)

Caractéristiques des patients	Brentuximab vedotin N = 64	Choix du médecin (méthotrexate ou bexarotène) N = 64
Âge médian (intervalle)	62 ans (22-83)	58,5 ans (22-83)
Patients ≥ 65 ans, n (%)	28 (44 %)	24 (38 %)
Sexe, n (%)	33 M (52 %)/31 F (48 %)	37 M (58 %)/27 F (42 %)
Indice ECOG, n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Caractéristiques de la maladie		
Nombre médian de traitements antérieurs (intervalle)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Nombre médian de traitements à visée cutanée (intervalle)	1 (0-6)	1 (0-9)
Nombre médian de traitements systémiques (intervalle)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Précoce (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Avancé (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
LCPAGC, n (%)	16 (25)	15 (23)
Cutané uniquement	9 (56)	11 (73)
Maladie extra-cutanée	7 (44)	4 (27)

^a Dans chaque bras, un patient présentait des données de classification incomplète et n'a pas été inclus dans le tableau

Les traitements à visée cutanée antérieurs les plus fréquents dans la population ITT étaient la radiothérapie (64 %), la photothérapie (48 %) et les stéroïdes topiques (17 %). Les traitements systémiques antérieurs les plus fréquents dans la population ITT étaient la chimiothérapie (71 %), l'immunothérapie (43 %) et le bexarotène (38 %).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective durant au moins 4 mois (TRO4) (durée entre la première réponse et la dernière réponse ≥ 4 mois), déterminé par un comité de revue indépendant du score global de réponse (Global Response Score [GRS]) composé des évaluations cutanées (score mSWAT [modified severity weighted assessment tool] évalué par l'investigateur), l'évaluation radiographique des ganglions et des viscères et la détection de cellules de Sézary circulantes (Olsen 2011). Le tableau 12 répertorie les résultats pour le TRO4 et les autres critères d'évaluation secondaires clés.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LTC traités par 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin toutes les 3 semaines (population ITT)

	Brentuximab vedotin (N = 64)	Choix du médecin (méthotrexate ou bexarotène) N = 64
Taux de réponse objective durant au moins 4 mois (TRO4) selon l'IRF		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Différence en pourcentage (IC à 95 %)		43,8 (29,1, 58,4)
Valeur de p		< 0,001
Réponse complète (RC) selon l'IRF		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Différence en pourcentage (IC à 95 %)		14,1 (-4,0, 31,5)
Valeur de p ajustée ^a		0,0046
Survie sans progression (SSP) selon l'IRF		
Médiane (mois)	16,7	3,5
Risque relatif		0,270
IC à 95 %		(0,17, 0,43)
Valeur de p ajustée ^a		< 0,001

^a Calculée à partir de la procédure de Holms pondérée

Les analyses du TRO4 par sous-groupe pré-spécifié selon l'IRF étaient réalisées selon le sous-type de LTC des patients, le choix du traitement par le médecin, l'indice ECOG à l'inclusion, l'âge, le sexe et la région géographique. Les analyses montraient une tendance constante au bénéfice chez les patients recevant le brentuximab vedotin, comparé aux patients recevant le traitement choisi par le médecin. Le TRO4 était de 50 % et 75 % dans le bras brentuximab vedotin contre 10,2 % et 20 % dans le bras dont le traitement était choisi par le médecin respectivement pour le MF et le LCPAGC.

Aucune différence significative de la qualité de vie (mesurée à l'aide du questionnaire à 5 dimensions EuroQol [EQ-5D] et de l'évaluation fonctionnelle du traitement anticancéreux – Général [FACT-G]) n'a été observée entre les bras de traitement.

L'efficacité et la tolérance d'ADCETRIS ont été évaluées dans deux autres études menées en ouvert chez 108 patients atteints d'un LTC CD30+ récidivant (y compris MF, LCPAGC, ainsi que SS, PL et LTC d'histologie mixte), indépendamment de leur niveau d'expression de CD30. Les patients étaient traités par 1,8 mg/kg d'ADCETRIS par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles. Les résultats d'efficacité et de sécurité dans ces études étaient cohérents avec ceux de l'étude C25001. Les taux de réponse globale pour le MF étaient de 54-66 % ; pour le LCPAGC de 67 % ; pour le SS de 50 % ; et pour le LTC d'histologie mixte de 82-85 %.

Population pédiatrique

La tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale du brentuximab vedotin ont été évaluées chez 36 patients pédiatriques (âgés de 7 à 17 ans) atteints d'un LH R/R ou d'un LAGCs R/R (enfants âgés de 7-11 ans, n = 12 et adolescents âgés de 12 à 17 ans, n = 24) dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 1/2, en escalade de doses, en monothérapie, menée en ouvert (C25002). La phase 1 de cette étude évaluait le profil de tolérance (voir rubrique 4.8), déterminait la dose maximale tolérée (DMT) chez le patient pédiatrique et/ou la dose recommandée pour la phase 2 (RP2D) et évaluait la pharmacocinétique du brentuximab vedotin (voir rubrique 5.2). La phase 1 incluait 3 patients atteints d'un LH R/R traités par 1,4 mg/kg et 9 patients (7 patients atteints d'un LH R/R et 2 patients atteints d'un LAGCs) traités par 1,8 mg/kg. La DMT n'a pas été atteinte. La RP2D a été fixée à 1,8 mg/kg. Dans l'étude, 16 patients atteints d'un LH R/R et 17 patients atteints d'un LAGCs R/R, dont 10 étaient en première rechute, ont été traités par 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin. Le taux de réponse globale (ORR) selon le Centre d'Analyse Indépendant (IRF) a été analysé dans les deux phases de l'étude avec la RP2D. Parmi les 33 patients ayant reçu la RP2D, la réponse était évaluable

chez 32 patients. Le ORR était de 47 % chez les patients évaluable atteints d'un LH R/R, de 53 % chez les patients atteints d'un LAGCs R/R et de 60 % chez les patients atteints d'un LAGCs en première rechute. Huit patients atteints d'un LH et 9 patients atteints d'un LAGCs ont reçu une ASCT après le traitement par brentuximab vedotin.

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

La MMAE est le principal métabolite du brentuximab vedotin. Dans une étude de phase 1, les valeurs médianes de la C_{max} , de l'ASC et du T_{max} de la MMAE ont été d'environ 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x jour et 2,09 jours, respectivement, après l'administration de l'ADC à une dose unique de 1,8 mg/kg. L'exposition à la MMAE a diminué après administrations multiples de brentuximab vedotin, 50 % à 80 % environ des niveaux d'exposition atteints après la première dose étant observés avec les doses ultérieures. La MMAE est ensuite métabolisée essentiellement en un métabolite de puissance équivalente ; toutefois, son exposition est inférieure à celle de la MMAE. Ainsi, il est peu probable qu'il contribue de manière importante aux effets systémiques de la MMAE.

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

Distribution

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

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

Métabolisme

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

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

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

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

Élimination

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

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

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

Pharmacocinétique chez les populations particulières

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

Insuffisance hépatique

Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab vedotin et de la MMAE après l'administration de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS à des patients insuffisants hépatiques légers (Child-Pugh A ; n=1), modérés (Child-Pugh B ; n=5) et sévères (Child-Pugh C ; n=1). Comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'exposition à la MMAE a été augmentée d'environ 2,3 fois (IC 90 % ; 1,27-4,12) chez les patients insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale

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

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de la population du brentuximab vedotin a été réalisée à partir de plusieurs études, notamment les données de 380 patients âgés de 87 ans et moins (34 patients âgés de ≥ 65 à < 75 ans et 17 patients âgés de ≥ 75 ans). L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique a été étudiée et il ne s'agissait pas d'une covariable significative (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'ADC brentuximab vedotin et de la MMAE a été évaluée dans un essai clinique de phase 1/2 mené chez 36 patients pédiatriques (âgés de 7 à 17 ans) atteints d'un LH R/R ou d'un LAGCs R/R (enfants âgés de 7 à 11 ans, $n = 12$ et adolescents âgés de 12 à 17 ans, $n = 24$) suite à une perfusion intraveineuse de 30 minutes de brentuximab vedotin de 1,4 mg/kg ou 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines (voir rubrique 5.1). La C_{\max} de l'ADC était généralement observée à la fin de la perfusion ou lors d'un prélèvement le plus proche de la fin de la perfusion. Une diminution multiexponentielle des concentrations sériques en ADC a été observée avec une demi-vie terminale d'environ 4 à 5 jours. Les expositions ont été approximativement proportionnelles à la dose, avec une tendance observée pour les expositions à l'ADC plus faibles aux âges/poids corporels les plus bas de la population de l'étude. L'ASC médiane de l'ADC chez les enfants et les adolescents inclus dans cette étude était respectivement inférieure d'environ 14 % et 3 % à celle des patients adultes, alors que les expositions à la MMAE étaient respectivement inférieures de 53 % et supérieures de 13 % à celles des patients adultes. La C_{\max} médiane et l'ASC de l'ADC après une dose unique de 1,8 mg/kg étaient respectivement de 29,8 $\mu\text{g/ml}$ et 67,9 $\mu\text{g}\cdot\text{jour/ml}$ chez les patients âgés de moins de 12 ans et de 34,4 $\mu\text{g/ml}$ et 77,8 $\mu\text{g}\cdot\text{jour/ml}$ chez les patients âgés de 12 ans et plus. La C_{\max} médiane, l'ASC et le T_{\max} du MMAE après une dose unique de 1,8 mg/kg étaient respectivement de 3,73 ng/ml, 17,3 ng $\cdot\text{jour/ml}$ et 1,92 jours chez les patients âgés de moins de 12 ans et de 6,33 ng/ml, 42,3 ng $\cdot\text{jour/ml}$ et 1,82 jours chez les patients âgés de 12 ans et plus. Une tendance en faveur d'une augmentation de la clairance du brentuximab vedotin a été observée chez les patients pédiatriques pour lesquels une positivité pour les ADA avait été confirmée. Aucun patient âgé de moins de 12 ans (0 sur 11) n'a développé de positivité persistante pour les ADA et 2 patients âgés de 12 ans et plus (2 sur 23) ont développé une positivité persistante pour les ADA.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium dihydraté

α,α -Tréhalose dihydraté
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

4 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions générales

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

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

Instructions pour la reconstitution

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

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

Préparation de la solution pour perfusion

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

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

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

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

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

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

Détermination de la dose :

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

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

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

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

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

Tableau 13 : Exemples de calcul pour des patients recevant la dose recommandée d'ADCETRIS (1,8 mg/kg) dont le poids est compris entre 60 kg et 120 kg

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

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

Elimination

Les flacons d'ADCETRIS sont à usage unique.

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

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/12/794/001

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

Date de première autorisation: 25 octobre 2012

Date de renouvellement de l'autorisation : 10 novembre 2017

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>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants du principe actif d'origine biologique

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG
United Kingdom

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suisse

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Autriche

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italy

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée et conformément à l'article 14(7) du Règlement (CE) N° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Transmission des résultats de l'étude de sécurité post AMM (PASS) non interventionnelle actuellement menée dans des populations de patients atteints de LH et de LAGCs (étude MA25101).	Rapport d'étude final : 31/12/2020
Réaliser une étude simple-bras dans une population de patients semblable à la population atteinte de LAGCs en étudiant le taux de réponse, la durée de réponse, le taux de deuxième ASCT, et les données des sous-populations (comprenant mais pas nécessairement limité au statut ALK et à l'âge) conformément au protocole validé par le CHMP (étude C25006).	Rapport d'étude final d'ici Q1 2021

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EXTERIEURE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 mg de brentuximab vedotin

Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg/ml de brentuximab vedotin

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, α,α -tréhalose dihydraté et polysorbate 80.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Flacon à usage unique

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/12/794/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Brentuximab vedotin
Par voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 mg

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Adcetris 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. brentuximab vedotin

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est ce qu'Adcetris et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Adcetris
3. Comment sera administré Adcetris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Adcetris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce qu'Adcetris et dans quel cas est-il utilisé ?

Adcetris contient la substance active qu'est le **brentuximab vedotin**, un agent anticancéreux qui consiste en un anticorps monoclonal couplé à un médicament conçu pour tuer les cellules cancéreuses. Ce médicament est délivré aux cellules cancéreuses par l'anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est une protéine qui reconnaît certaines cellules cancéreuses.

Adcetris est utilisé dans le traitement du lymphome hodgkinien classique:

- qui a récidivé ou qui n'a pas répondu à une perfusion de vos propres cellules souches saines dans votre organisme (greffe autologue de cellules souches) ou
- qui a récidivé ou qui n'a jamais répondu à au moins deux traitements anticancéreux antérieurs, et lorsque vous ne pouvez pas recevoir de traitement anticancéreux additionnel ou une greffe autologue de cellules souches.

Le lymphome hodgkinien classique se caractérise par l'expression, à la surface des cellules, de protéines spécifiques différentes de celles exprimées par les formes non classiques.

Adcetris est également utilisé pour réduire le risque de récurrence du lymphome hodgkinien classique après une greffe autologue de cellules souches chez les patients avec certains facteurs de risque.

Adcetris est utilisé dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique touchant vos ganglions lymphatiques et/ou d'autres parties de votre corps :

- qui n'a pas répondu à d'autres types de traitements anticancéreux ou
- qui a récidivé après un traitement anticancéreux antérieur.

Le lymphome hodgkinien et le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique sont deux formes de cancer des globules blancs.

Adcetris est utilisé pour traiter le lymphome T cutané (LTC) chez les patients ayant préalablement reçu au moins un médicament qui passe dans la circulation sanguine.

Le LTC est un cancer d'un certain type de globule blanc, le « lymphocyte T », qui touche essentiellement la peau. Adcetris est utilisé dans le traitement du LTC présentant un type de protéine spécifique à la surface de la cellule.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Adcetris ?

N'utilisez JAMAIS Adcetris :

- si vous êtes allergique au brentuximab vedotin ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous recevez actuellement un traitement par bléomycine, un agent anticancéreux.

Avertissements et précautions

Quand vous recevrez ce médicament pour la première fois et pendant la période de traitement, informez votre médecin:

- si vous développez les effets suivants : confusion, troubles de la pensée, pertes de mémoire, vision floue ou perte de la vision, diminution de la force, diminution du contrôle ou de la sensibilité dans un bras ou une jambe, modification de la démarche ou perte de l'équilibre. Ces complications peuvent correspondre à des symptômes d'une affection cérébrale grave et potentiellement fatale appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Si vous présentez des symptômes de ce type avant de recevoir le traitement, informez votre médecin immédiatement de toute modification de ces symptômes. Vous devez également informer votre partenaire ou vos soignants car ils pourraient remarquer des symptômes dont vous ne seriez pas nécessairement conscient(e).
- si vous ressentez des maux d'estomac sévères et persistants, avec ou sans nausées et vomissements, car ceux-ci peuvent être des symptômes d'une maladie grave et potentiellement fatale appelée pancréatite aiguë (inflammation du pancréas).
- si vous présentez une toux ou un essoufflement d'apparition nouvelle ou s'étant aggravé car ceux-ci peuvent être des symptômes d'une complication pulmonaire grave et potentiellement fatale (toxicité pulmonaire).
- si vous prenez ou avez pris dans le passé des médicaments susceptibles d'affecter votre système immunitaire, comme une chimiothérapie ou des agents immunosuppresseurs.
- si vous avez ou pensez avoir une infection. Les infections peuvent être dues à des virus, des bactéries ou d'autres causes et pourraient être graves voire mortelles.
- si vous présentez un sifflement respiratoire/ des difficultés à respirer, une urticaire, des démangeaisons ou un gonflement (signes de réaction liée à la perfusion). Pour des informations plus détaillées, reportez-vous à la section «Réactions liées à la perfusion» à la rubrique 4.
- si vous ressentez un changement de la sensibilité ou des sensations au niveau de la peau, notamment des mains et des pieds, par exemple un engourdissement, des picotements, une sensation de brûlure, une douleur, une gêne ou une faiblesse (neuropathie).
- si vous développez les effets suivants : maux de tête, fatigue, étourdissements, pâleur (anémie) ; saignements inhabituels ou ecchymoses sous la peau, saignement persistant plus longtemps que d'ordinaire après un prélèvement de sang ou saignement des gencives (thrombopénie).
- si vous développez des frissons ou des tremblements ou si vous avez la sensation d'avoir chaud; vous devez prendre votre température, car il est possible que vous ayez de la fièvre. Une fièvre associée à un nombre de globules blancs faible peut être le signe d'une infection grave.
- si vous présentez des étourdissements, si vous urinez moins, si vous présentez une confusion, des vomissements, des nausées, un gonflement, un essoufflement ou des troubles du rythme cardiaque (il pourrait s'agir d'une complication menaçant potentiellement le pronostic vital connue sous le nom de syndrome de lyse tumorale)
- si vous développez des symptômes pseudo-grippaux suivis par une éruption cutanée douloureuse rouge ou violacée qui se propage et forme des vésicules incluant un décollement important de la peau pouvant mettre votre vie en danger (ces signes peuvent être évocateurs d'une réaction cutanée grave appelée syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

- si vous présentez des maux d'estomac, des nausées, des vomissements, une constipation, ou une aggravation de ces symptômes, car ceux-ci peuvent être des symptômes d'une complication digestive ou intestinale grave et potentiellement fatale (complications gastro-intestinales).
- si vous présentez des résultats anormaux de votre bilan hépatique pouvant être liés à une atteinte hépatique grave et potentiellement fatale (hépatotoxicité). Les maladies du foie et autres affections susceptibles d'être présentes avant de prendre Adcetris et certains médicaments que vous prenez actuellement peuvent augmenter le risque d'atteinte hépatique.
- si vous développez les effets suivants : fatigue, fréquence augmentée des mictions, augmentation de la soif, perte de poids non intentionnelle en dépit d'une augmentation de l'appétit ou irritabilité (hyperglycémie).
- si vous avez des problèmes de rein ou de foie.

Votre médecin vous soumettra régulièrement à des analyses de sang pour s'assurer que ce médicament peut vous être administré sans danger.

Autres médicaments et Adcetris

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les remèdes à base de plantes et autres médicaments que vous pouvez obtenir sans ordonnance.

Grossesse, allaitement et fertilité

Votre partenaire et vous-même devez utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant votre traitement par ce médicament. Les femmes doivent continuer à utiliser une contraception pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose d'Adcetris.

Vous ne devez pas recevoir ce médicament si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin et vous-même décidiez que les avantages pour vous l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Avant et pendant le traitement, il est important que vous informiez votre médecin si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse.

Si vous allaitez, discutez avec votre médecin pour déterminer si vous devez ou non recevoir ce médicament.

Il est conseillé aux hommes qui doivent recevoir ce médicament d'organiser la congélation et la conservation d'échantillons de sperme avant que le traitement ne soit instauré. Il leur est également recommandé de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce traitement peut influencer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous ne vous sentez pas bien durant le traitement, abstenez-vous de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

Adcetris contient du sodium

Ce médicament contient 2,1 mmol (c.-à-d. 47 mg) de sodium au maximum par dose. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

3. Comment sera administré Adcetris ?

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez au médecin ou à l'infirmier/ère qui administre la perfusion.

Dose et fréquence des administrations

La posologie de ce médicament dépend de votre poids corporel. La dose initiale habituelle d'Adcetris est de 1,8 mg/kg en administrations toutes les 3 semaines pendant un an au maximum. Votre médecin pourra diminuer votre dose initiale à 1,2 mg/kg si vous présentez des problèmes de santé au niveau du rein ou du foie.

Adcetris est réservé à l'adulte. Il ne doit pas être utilisé chez les enfants.

Comment est administré Adcetris

Ce médicament vous est administré par perfusion intraveineuse. Votre médecin ou infirmier/ère effectuera la perfusion sur 30 minutes et vous surveillera pendant et après la perfusion.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions liées à la perfusion

Les médicaments de ce type (anticorps monoclonaux) peuvent provoquer des réactions liées à la perfusion telles que:

- éruption cutanée
- essoufflement
- difficultés à respirer
- toux
- oppression thoracique
- fièvre
- mal au dos
- frissons
- mal de tête
- envie de vomir (nausées) ou vomissements.

Des réactions liées à la perfusion de ce médicament sont rapportées chez plus de 1 patient sur 10.

En général, les réactions de ce type surviennent sur une période qui va de quelques minutes après le début de la perfusion à plusieurs heures après sa fin. Elles se développent parfois plus tard encore après la fin de la perfusion, mais ceci est peu fréquent. Ces réactions liées à la perfusion peuvent être graves, voire fatales (connues sous le nom de réaction anaphylactique). La fréquence à laquelle les réactions liées à la perfusion de ce médicament sont graves ou fatales n'est pas connue.

D'autres médicaments vous seront éventuellement administrés, comme des :

- antihistaminiques, corticoïdes ou paracétamol,

dans le but de réduire les réactions mentionnées ci-dessus si vous avez déjà présenté ces réactions avec ce type de médicament.

Si vous pensez avoir présenté une réaction similaire dans le passé, informez-en votre médecin AVANT que ce médicament ne vous soit administré.

Si vous développez des réactions liées à la perfusion (telles que celles décrites ci-dessus), votre médecin pourra décider d'arrêter l'administration du médicament et d'instaurer un traitement symptomatique.

Si votre perfusion est reprise, votre médecin choisira éventuellement d'effectuer l'administration plus lentement pour vous permettre de mieux la tolérer.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants, car certains peuvent être évocateurs d'une maladie grave ou éventuellement fatale:

- symptômes de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) tels que confusion, troubles de la pensée, pertes de mémoire, vision trouble ou perte de la vision, diminution de la force, diminution du contrôle ou de la sensibilité dans un bras ou une jambe, modification de la démarche ou perte de l'équilibre (pour des informations plus détaillées, reportez-vous à la rubrique 2) (rapportés chez moins de 1 patient sur 100).
- symptômes d'une inflammation du pancréas (pancréatite) tels que douleur d'estomac sévère et persistante, avec ou sans nausées et vomissements (rapportés chez moins de 1 patient sur 100).
- essoufflement ou toux (rapportés chez plus de 1 patient sur 10).
- symptômes pseudo-grippaux suivis par une éruption cutanée douloureuse rouge ou violacée qui se propage et forme des vésicules incluant un décollement important de la peau (rapportés chez moins de 1 patient sur 100).
- modification des sensations ou de la sensibilité, notamment au niveau de la peau, engourdissement, picotements, gêne, sensation de brûlure, faiblesse ou douleur dans les mains ou les pieds (des signes de neuropathie, qui est rapportée chez plus de 1 patient sur 10).
- sensation de faiblesse (rapportée chez plus de 1 patient sur 10).
- constipation (rapportée chez plus de 1 patient sur 10).
- diarrhée, vomissements (rapportés chez plus de 1 patient sur 10).
- frissons ou tremblements (rapportés chez moins de 1 patient sur 10).
- sensation de fatigue, miction fréquente, augmentation de la soif, perte de poids non intentionnelle en dépit d'une augmentation de l'appétit et irritabilité (ces signes peuvent être évocateurs d'une hyperglycémie, qui est rapportée chez moins de 1 patient sur 10).
- saignements inhabituels ou ecchymoses sous la peau, saignement persistant plus longtemps que d'ordinaire après un prélèvement de sang ou saignement des gencives (ces signes peuvent être évocateurs d'une thrombopénie, qui est rapportée chez moins de 1 patient sur 10)
- maux de tête, étourdissements, pâleur (ces signes peuvent être évocateurs d'une anémie, qui est rapportée chez moins de 1 patient sur 10)

Il est possible que vous développiez les effets indésirables suivants:

Effets indésirables très fréquents (rapportés chez plus de 1 patient sur 10) :

- diminution du nombre de globules blancs
- infection des voies respiratoires supérieures
- perte de poids
- infection
- nausées
- douleurs abdominales
- démangeaisons
- douleur musculaire
- douleur articulaire ou articulations douloureuses et gonflées

Effets indésirables fréquents (rapportés chez moins de 1 patient sur 10) :

- pneumonie
- développement, dans la bouche, de plaques douloureuses surélevées de couleur blanche à jaune crème (muguet)
- diminution du nombre de plaquettes
- étourdissements
- vésicules pouvant former des croûtes
- augmentation du taux sanguin de sucre
- augmentation des taux des enzymes du foie
- chute anormale ou altération des cheveux

Effets indésirables peu fréquents (rapportés chez moins de 1 patient sur 100) :

- syndrome de lyse tumorale – une maladie pouvant potentiellement menacer le pronostic vital qui se manifeste par des étourdissements, une diminution des mictions, une confusion, des vomissements, des nausées, un gonflement, un essoufflement ou des troubles du rythme cardiaque
- infection à cytomégalo­virus (CMV) nouvelle ou récidivante
- une infection du sang (septicémie) et/ou choc septique (une forme de septicémie pouvant potentiellement menacer le pronostic vital)
- syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell – une maladie rare mais grave qui peut se manifester par des symptômes pseudo-grippaux suivis par une éruption cutanée douloureuse rouge ou violacée qui se propage et forme des vésicules incluant un décollement important de la peau
- diminution du taux de globules blancs avec de la fièvre
- endommagement des nerfs et des enveloppes nerveuses (poly­neuropathie démyélinisante)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Adcetris

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conservez le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée/ diluée : A Utiliser immédiatement ou à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et à utiliser dans les 24 heures.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez toute particule étrangère ou décoloration avant administration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre médecin ou infirmier/ère se chargera de l'élimination de ce médicament. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Adcetris

- La substance active est le brentuximab vedotin. Chaque flacon contient 50 mg de brentuximab vedotin. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 5 mg d'Adcetris.
- Les autres composants sont les suivants : acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, α,α -tréhalose dihydraté et polysorbate 80. Voir rubrique 2 pour plus d'informations concernant le sodium.

Qu'est-ce qu'Adcetris et contenu de l'emballage extérieur

Adcetris se présente sous la forme d'un agglomérat ou d'une poudre blanc à blanc cassé pour solution à diluer pour perfusion fournie en un flacon en verre.

Chaque boîte contient un flacon d'Adcetris.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

Fabricant

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Autriche

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36;
+ 359 2 958 15 29

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infor norge@takeda.com

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +44 (0)1628 537 900

Ísland

Vistor hf.
tel: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o
tel. + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: + 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé.

Instructions pour la reconstitution

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

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

Préparation de la solution pour perfusion

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

Inverser doucement la poche pour mélanger la solution contenant Adcetris. NE PAS SECOUER.

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

Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion d'Adcetris ainsi préparée ou dans le nécessaire de perfusion. La ligne de perfusion doit être rincée après administration avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), de dextrose à 5 % ou de Ringer lactate.

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

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

Elimination

Adcetris est à usage unique seulement.

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