

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lymphome hodgkinien

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif de stade IV chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

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 greffe autologue de cellules souches (ASCT) (voir rubrique 5.1).

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

1. après ASCT ou
2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP) (voir rubrique 5.1).

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du LAGCs récidivant ou réfractaire chez l'adulte.

Lymphome T cutané

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

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

Posologie

Traitement du LH non précédemment traité

La dose recommandée en association avec la chimiothérapie (doxorubicine [A], vinblastine [V] et dacarbazine [D] [AVD]) est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours pendant un total de 6 cycles (voir rubrique 5.1).

Une prophylaxie primaire avec un facteur de croissance (G-CSF) est recommandée dès la première dose chez tous les patients non précédemment traités du LH et recevant un traitement en association (voir rubrique 4.4).

Veillez-vous reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des agents de chimiothérapie administrés en association avec ADCETRIS pour le traitement des patients atteints de LH n'ayant jamais reçu de traitement.

LH avec risque accru de récurrence ou de progression

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

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).

LH récidivant ou réfractaire

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 pour les patients 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).

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

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

LAGCs non précédemment traité

La dose recommandée en association avec la chimiothérapie (cyclophosphamide [C], doxorubicine [H] et prednisone [P] [CHP]) est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines pendant 6 à 8 cycles (voir rubrique 5.1).

Une prophylaxie primaire avec un facteur de croissance (G-CSF) est recommandée dès la première dose chez tous les patients atteints de LAGCs non précédemment traités et recevant un traitement en association (voir rubrique 4.4).

Veillez-vous reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des agents de chimiothérapie administrés en association avec ADCETRIS pour le traitement des patients atteints de LAGCs n'ayant jamais reçu de traitement.

LAGCs récidivant ou réfractaire

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 pour les patients 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).

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

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

LTC

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

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

Général

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).

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 et 2 ci-dessous respectivement pour le traitement en monothérapie ou en association (voir également rubrique 4.4).

Tableau 1 : Adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie pendant le traitement en monothérapie

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 retourne au Grade ≤ 2 ou soit revenue à la situation initiale puis reprendre le traitement à la même posologie ^b . Envisager un support par G-CSF ou GM-CSF lors des cycles ultérieurs pour les patients qui développent une neutropénie de Grade 3 ou de Grade 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.

Tableau 2 : Adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie pendant le traitement en association

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) 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)	Une prophylaxie primaire par G-CSF est recommandée dès la première dose chez tous les patients recevant le traitement en association. Poursuivre le traitement à la même posologie.

a. Grades basés sur les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) v4.03 ; voir neutrophiles/granulocytes ; LIN = limite inférieure de la normale.

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 3 et 4 ci-dessous respectivement pour le traitement en monothérapie ou en association (voir rubrique 4.4).

Tableau 3 : Adaptations posologiques recommandées en cas d'apparition ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique sensitive ou motrice pendant le traitement en monothérapie

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)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité retourne au Grade ≤ 1 ou soit revenue à la situation initiale puis reprendre le traitement à la posologie réduite de 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.
Grade 3 (interférant avec les activités de la vie quotidienne)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité retourne au Grade ≤ 1 ou soit revenue à la situation initiale puis reprendre le traitement à la posologie réduite de 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg 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.

Tableau 4 : Adaptations posologiques recommandées en cas d'apparition ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique sensitive ou motrice pendant le traitement en association

	Traitement en association avec AVD	Traitement en association avec CHP
Grade de sévérité de la neuropathie périphérique sensitive ou motrice (signes et symptômes [description abrégée des CTCAE^a])	Modification du schéma posologique	Modification du schéma posologique
Grade 1 (paresthésie et/ou perte des réflexes, sans perte de la fonction)	Poursuivre le traitement à la même posologie.	Poursuivre le traitement à la même posologie.
Grade 2 (interférant avec la fonction mais pas sur les activités de la vie quotidienne)	Diminuer la dose à 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg toutes les 2 semaines.	<u>Neuropathie sensitive</u> : Poursuivre le traitement à la même posologie. <u>Neuropathie motrice</u> : Diminuer la dose à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.
Grade 3 (interférant avec les activités de la vie quotidienne)	Interrompre le traitement par ADCETRIS jusqu'à ce que la toxicité soit revenue au Grade ≤ 2 puis reprendre le traitement à la posologie réduite de 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg toutes les 2 semaines.	<u>Neuropathie sensitive</u> : Diminuer la dose à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines. <u>Neuropathie motrice</u> : Arrêter le traitement.
Grade 4 (neuropathie sensitive invalidante ou neuropathie motrice menaçant le pronostic vital ou entraînant une paralysie)	Arrêter le traitement.	Arrêter le traitement.

^a Grades basés sur les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) v4.03 ; voir neuropathie : motrice ; neuropathie : sensitive ; et douleur neuropathique.

Populations spéciales

Insuffisance rénale et hépatique

Traitement en association

Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés en vue de détecter l'apparition d'événements indésirables. Il n'existe pas d'expérience clinique avec ADCETRIS en association avec une chimiothérapie chez les patients insuffisants rénaux dont la créatininémie est ≥ 2.0 mg/dL et/ou la clairance de la créatinine ou la clairance de la créatinine calculée est ≤ 40 mL/minute. L'utilisation d'ADCETRIS en association avec une chimiothérapie doit être évitée chez les patients insuffisants rénaux sévères.

Les patients insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés en vue de détecter l'apparition d'événements indésirables. La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants hépatiques légers recevant ADCETRIS en association avec AVD est de 0,9 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines. La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants hépatiques légers recevant ADCETRIS en association avec CHP est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Il n'existe pas d'expérience clinique avec ADCETRIS en association avec une chimiothérapie chez les patients

insuffisants hépatiques dont la bilirubine totale est $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) (à l'exception du syndrome de Gilbert) ou un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 fois la LSN, ou > 5 fois la LSN si leur élévation peut être raisonnablement associée à la présence du LH dans le foie. L'utilisation d'ADCETRIS en association avec une chimiothérapie doit être évitée chez les patients insuffisants hépatiques modérés et sévères.

Monothérapie

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).

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).

Sujets âgés

Les recommandations de dose pour les patients âgés de 65 ans ou plus sont les mêmes que pour les adultes. Les données disponibles actuellement sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ADCETRIS 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.

ADCETRIS ne doit pas être administré sous forme d'injection intraveineuse directe ou de bolus intraveineux. ADCETRIS 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 d'ADCETRIS en raison du risque de toxicité pulmonaire (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

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 ADCETRIS. Une LEMP a été rapportée chez des patients traités par ADCETRIS 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. ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS, 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 ADCETRIS doit être suspendu en cas de suspicion de pancréatite aiguë. Le traitement par ADCETRIS 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 ADCETRIS. Bien qu'une relation de causalité avec ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 jiroveci* et candidose buccale ont été rapportées chez des patients traités par ADCETRIS. Les patients traités par ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS. 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

ADCETRIS peut provoquer une neuropathie périphérique à la fois sensitive et motrice. La neuropathie périphérique induite par ADCETRIS 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 résolution ou une amélioration 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 d'ADCETRIS ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Toxicités hématologiques

ADCETRIS 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 $\geq 38,5$ °C ; réf. : CTCAE v3) a été signalée chez des patients traités par ADCETRIS. 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.

Un âge avancé était un facteur de risque de neutropénie fébrile chez les patients recevant un traitement en association à la chimiothérapie à base d'AVD ou de CHP. Lorsqu'ADCETRIS est administré en association avec AVD ou CHP, une prophylaxie primaire par G-CSF est recommandée dès la première dose chez tous les patients, quel que soit leur âge.

Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés avec ADCETRIS. Si un SSJ ou un syndrome de Lyell se développent, arrêtez le traitement par ADCETRIS 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 ADCETRIS. 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 ADCETRIS. 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 ADCETRIS. Chez les patients développant une hépatotoxicité, une modification de la posologie, un report ou une interruption du traitement par ADCETRIS 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 ADCETRIS, 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 13,2 mg de sodium par flacon, ce qui correspond à 0,7 % de l'apport journalier maximum fixé par l'OMS de 2 g de sodium chez un adulte.

Traçabilité

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

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 et 2 pour les 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.

Doxorubicine, vinblastine et dacarbazine (AVD)

Les caractéristiques pharmacocinétiques sériques et plasmatiques d'un conjugué anticorps-médicament (pour *antibody drug conjugate* – ADC) et de la MMAE respectivement après l'administration de brentuximab vedotin en association avec AVD étaient similaires à celles observées en monothérapie.

La co-administration du brentuximab vedotin n'a pas affecté l'exposition plasmatique d'AVD.

Cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (CHP)

Les caractéristiques pharmacocinétiques sériques et plasmatiques d'ADC et de la MMAE respectivement après l'administration de brentuximab vedotin en association avec CHP étaient similaires à celles observées en monothérapie.

La co-administration du brentuximab vedotin ne devrait pas affecter l'exposition à CHP.

Bléomycine

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été menée entre le brentuximab vedotin et la bléomycine (B). Dans une étude de phase 1 de détermination de dose et de tolérance (SGN35-009), des toxicités pulmonaires inacceptables (dont 2 événements fatals) ont été observées chez 11 patients sur 25 (44 %) traités par brentuximab vedotin plus ABVD. Aucune toxicité pulmonaire ni événement fatal n'ont été observés avec brentuximab vedotin + AVD. Par conséquent, la co-administration de brentuximab vedotin avec de la bléomycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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 ADCETRIS et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

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

ADCETRIS 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 ADCETRIS.

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, le 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

ADCETRIS peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (par exemple sensations vertigineuses), voir rubrique 4.8.

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 5 ont été déterminées sur la base des données obtenues à partir d'études cliniques.

Monothérapie

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 ADCETRIS 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.

Traitement en association

Pour des informations relatives à la tolérance des agents de chimiothérapie administrés en association avec ADCETRIS (doxorubicine, vinblastine et dacarbazine (AVD) ou cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (CHP)), veuillez-vous reporter à leurs résumés des caractéristiques du produit respectifs.

Dans les études sur ADCETRIS en association menée chez 662 patients atteints d'un LH au stade avancé et non précédemment traités (C25003) et 223 patients atteints d'un lymphome T périphérique (PTCL) CD30+ non précédemment traité (SGN35-014), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) étaient : infections, neutropénie, neuropathie périphérique sensitive, nausée, constipation, vomissements, diarrhées, fatigue, fièvre, alopecie, anémie, perte de poids, stomatite, neutropénie fébrile, douleurs abdominales, perte d'appétit, insomnie, douleurs osseuses, éruption cutanée, toux, dyspnée, arthralgie, myalgie, dorsalgie, neuropathie périphérique motrice, infection des voies respiratoires supérieures et sensations vertigineuses.

Chez les patients recevant un traitement en association avec ADCETRIS, des effets indésirables graves sont apparus chez 34 % des patients. Les événements indésirables graves apparus chez ≥ 3 % des patients comprenaient la neutropénie fébrile (15 %), la fièvre (5 %) et la neutropénie (3 %).

Les événements indésirables ont nécessité l'interruption du traitement chez 10 % des patients. Les événements indésirables ayant nécessité l'interruption du traitement chez ≥ 2 % des patients comprenaient la neuropathie périphérique sensitive et la neuropathie périphérique.

Tableau répertorient 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 5). 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). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de sévérité.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés avec ADCETRIS

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables (monothérapie)	Effets indésirables (traitement en association)
Infections et infestations		
Très fréquent :	Infection ^a , infection des voies respiratoires supérieures	Infection ^a , infection des voies respiratoires supérieures
Fréquent :	Zona, pneumonie, herpès, candidose buccale	Pneumonie, candidose buccale, sepsis/choc septique, zona
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	Herpès, pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Fréquence indéterminée :	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent :	Neutropénie	Neutropénie ^a , anémie, neutropénie fébrile
Fréquent :	Anémie, thrombopénie	Thrombopénie
Peu fréquent :	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire		
Peu fréquent :	Réaction anaphylactique	Réaction anaphylactique à la transfusion
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent :		Perte d'appétit
Fréquent :	Hyperglycémie	Hyperglycémie
Peu fréquent :	Syndrome de lyse tumorale	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques		
Très fréquent :		Insomnie
Affections du système nerveux		
Très fréquent :	Neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique motrice	Neuropathie périphérique sensitive ^a , neuropathie périphérique motrice ^a , sensations vertigineuses
Fréquent :	Sensations vertigineuses	
Peu fréquent :	Polyneuropathie démyélinisante	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent :	Toux, dyspnée	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent :	Nausées, diarrhée, vomissements, constipation, douleurs abdominales	Nausées, constipation, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, stomatite
Peu fréquent :	Pancréatite aiguë	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires		
Fréquent :	Élévation de l'alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT)	Élévation de l'alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent :	Éruption cutanée ^a , prurit	Alopécie, éruption cutanée ^a
Fréquent :	Alopécie	Prurit
Peu fréquent :	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique	Syndrome de Stevens-Johnson ^b

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables (monothérapie)	Effets indésirables (traitement en association)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, dorsalgie
Fréquent :	Dorsalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent :	Fatigue, fièvre, réactions liées à la perfusion ^a	Fatigue, fièvre
Fréquent :	Frissons	Réactions liées à la perfusion ^a , frissons
Investigations		
Très fréquent :	Perte de poids	Perte de poids

^a. Représente un groupe de termes préférés.

^b. Aucun cas de nécrolyse épidermique toxique n'a été rapporté dans le cas d'un traitement en association.

Description des effets indésirables sélectionnés

Neutropénie et neutropénie fébrile

Monothérapie

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.

Traitement en association

Dans les essais cliniques sur ADCETRIS en traitement en association, la neutropénie a donné lieu à des reports de dose chez 19 % des patients. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 17 % des patients et une neutropénie de grade 4 a été rapportée chez 41 % des patients. Une diminution de dose a été nécessaire chez 2 % des patients et l'administration d'un ou plusieurs médicaments de l'étude a été suspendue chez < 1 % des patients du fait d'une neutropénie.

Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 20 % des patients n'ayant pas reçu de prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.2). La fréquence de la neutropénie fébrile était de 13 % chez les patients ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF.

Infections graves et infections opportunistes

Monothérapie

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.

Traitement en association

Dans les essais cliniques sur ADCETRIS en association, des infections graves, dont des infections opportunistes, sont apparues chez 15 % des patients ; un sepsis, un sepsis neutropénique, un choc septique ou une bactériémie sont apparus chez 4 % des patients. Les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées étaient des infections virales par le virus de l'herpès.

Neuropathie périphérique

Monothérapie

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 en monothérapie 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 ADCETRIS (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.

Traitement en association

Dans l'essai clinique sur ADCETRIS en association avec AVD, une neuropathie apparue pendant le traitement a été observée chez 67 % de la population ; une neuropathie périphérique motrice est apparue chez 11 % des patients. La neuropathie périphérique a conduit à une interruption du traitement chez 7 % des patients, une diminution de dose chez 21 % des patients et un report de dose chez 1 % des patients. Chez les patients ayant développé une neuropathie périphérique, le délai médian d'apparition de la neuropathie périphérique était de 8 semaines. Les patients ayant arrêté le traitement en raison d'une neuropathie périphérique ont reçu une médiane de 8 doses d'ADCETRIS+AVD (A+AVD) avant l'interruption d'un ou plusieurs agents.

Parmi les patients ayant développé une neuropathie périphérique, la durée médiane du suivi entre la fin du traitement et la dernière évaluation était de 91 semaines environ. Au moment de la dernière évaluation, la plupart des patients (76 %) qui avaient développé une neuropathie périphérique présentaient une résolution ou une amélioration de leurs symptômes de neuropathie périphérique. La durée médiane entre l'apparition et la résolution ou l'amélioration des événements de neuropathie périphérique était de 10 semaines (comprise entre 0 et 139 semaines).

Dans l'essai clinique sur ADCETRIS en association avec CHP, une neuropathie apparue pendant le traitement a été observée chez 52 % de la population ; une neuropathie périphérique motrice est apparue chez 9 % des patients. La neuropathie périphérique a conduit à une interruption du traitement chez 1 % des patients, une diminution de dose chez 7 % des patients et un report de dose chez < 1 % des patients. Chez les patients ayant développé une neuropathie périphérique, le délai médian d'apparition de la neuropathie périphérique était de 9,1 semaines. Les patients ayant arrêté le traitement en raison d'une neuropathie périphérique ont reçu une médiane de 5 doses d'ADCETRIS + CHP (A + CHP) avant l'interruption d'un ou plusieurs agents.

Parmi les patients ayant développé une neuropathie périphérique, la durée médiane du suivi entre la fin du traitement et la dernière évaluation était de 177 semaines environ. Au moment de la dernière évaluation, 64 % des patients qui avaient développé une neuropathie périphérique présentaient une résolution ou une amélioration de leurs symptômes de neuropathie périphérique. La durée médiane entre l'apparition et la résolution ou l'amélioration des événements de neuropathie périphérique était de 19,0 semaines (comprise entre 0 et 205 semaines).

Réactions liées à la perfusion

Monothérapie

Des cas de RLP, tels que céphalées, éruption cutanée, 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.

Traitement en association

Des RLP telles que céphalées, éruption cutanée, dorsalgie, vomissements, frissons, nausées, dyspnée, prurit, toux, douleur au site de perfusion et fièvre ont été rapportées chez 8 % des patients. Des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés (voir rubrique 4.4). Les symptômes d'une réaction anaphylactique peuvent inclure, 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.

Sujets âgés

Monothérapie

Le profil de sécurité chez les patients âgés est généralement conforme à celui des patients adultes. Cependant, les patients âgés pourraient être plus à risque de développer des événements tels que pneumonie, neutropénie et neutropénie fébrile.

Traitement en association

Chez les patients âgés (≥ 60 ans ; n = 186 [21 %]), l'incidence des événements indésirables était similaire entre les bras de traitement. Des événements indésirables graves et des modifications de dose (y compris reports de dose, diminutions de dose et interruptions) ont été rapportés plus souvent chez les patients âgés que dans la population générale de l'étude. L'âge avancé était un facteur de risque de neutropénie fébrile chez les patients des deux bras. Les patients âgés qui avaient reçu une prophylaxie primaire par G-CSF présentaient une incidence plus faible de neutropénie et de neutropénie fébrile que ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie primaire par G-CSF.

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 ADCETRIS. 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. PROPRIÉTÉS 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 ADC 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, quel que 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

Électrophysiologie 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 et sécurité cliniques

Lymphome de Hodgkin

Étude C25003

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS ont été évaluées dans un essai multicentrique randomisé à 2 bras mené en ouvert chez 1 334 patients atteints d'un LH au stade avancé non traité précédemment, en association avec une chimiothérapie (doxorubicine [A], vinblastine [V] et dacarbazine [D] [AVD]). Tous les patients présentaient un LH exprimant le CD30 confirmé par histologie. Soixante-deux pour cent des patients présentaient une atteinte extra-ganglionnaire. Parmi les 1 334 patients, 664 patients ont été randomisés dans le bras ADCETRIS + AVD et 670 patients ont été randomisés dans le bras ABVD (doxorubicine [A], bléomycine [B], vinblastine [V] et dacarbazine [D]) et stratifiés par le nombre de facteurs de risque IPFP (International Prognostic Factor Project) et par région. Les patients ont été traités les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours avec 1,2 mg/kg d'ADCETRIS administré en perfusion intraveineuse sur 30 minutes + doxorubicine 25 mg/m², vinblastine 6 mg/m² et dacarbazine 375 mg/m². Le nombre médian de cycles reçus était de 6 (entre 1 et 6 cycles). Le Tableau 6 récapitule les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion. Il n'y a pas de différences pertinentes dans les caractéristiques des patients et de la maladie entre les deux bras.

Tableau 6 : Récapitulatif des caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude de phase 3 sur le LH non traité précédemment

Caractéristiques des patients	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Âge médian (intervalle)	35 ans (18-82)	37 ans (18-83)
Patients ≥ 65 ans, n (%)	60 (9)	62 (9)
Sexe, n (%)	378H (57) 286F (43)	398H (59) 272F (41)
Statut ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Non connu	0	2
Caractéristiques de la maladie		
Délai médian entre le diagnostic de LH et la première dose (intervalle)	0,92 mo (0,1-21,4)	0,89 mo (0,0-81,4)
Stade ^a du LH au diagnostic initial, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Sans objet	1 (< 1)	1 (< 1)
Non connu	0	2 (< 1)
Atteinte extra-ganglionnaire au moment du diagnostic, n (%)	411 (62)	416 (62)
Facteurs de risque IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Atteinte médullaire au moment du diagnostic ou de l'inclusion, n (%)	147(22)	151 (23)
Symptômes B ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Selon la stadification Ann Arbor

^b IPFP = International Prognostic Factor Project

Le critère d'évaluation primaire dans l'étude C25003 était la SSP modifiée (SSPm) selon un Centre d'Analyse Indépendant (IRF), définie comme le délai entre la randomisation et la progression de la maladie, le décès du patient ou l'évaluation d'une réponse non complète confirmée (RNC) à l'issue du traitement de première intention selon l'IRF suivi de l'administration d'un traitement anticancéreux ultérieur. La date de l'événement modifié était la date du premier PET-scan à l'issue du traitement de première intention qui démontrait l'absence de réponse complète (RC) définie par un score de Deauville ≥ 3. La SSP modifiée médiane selon l'évaluation de l'IRF n'a été atteinte dans aucun des deux bras. Les résultats dans la population en intention de traiter (ITT) montraient une amélioration statistiquement significative de la SSP modifiée dans le bras ADCETRIS+ AVD, avec un risque relatif stratifié de 0,770 (IC à 95 %, 0,603 ; 0,983, p = 0,035), indiquant une réduction de 23 % du risque d'événements de SSP modifiée en faveur d'ADCETRIS+ AVD versus ABVD.

Une analyse pré-spécifiée du sous-groupe de la SSPm par stade de la maladie a démontré que les patients atteints d'une maladie de stade IV présentaient une efficacité supérieure par rapport à la population ITT, avec un risque relatif non stratifié de 0,71 (IC à 95 %, 0,53 ; 0,96), compatible avec une réduction de 29 % du risque d'événements de SSP modifiée en faveur d'ADCETRIS+ AVD

versus ABVD. Parmi la population ITT, 846 patients (64 %) étaient atteints d'une maladie de stade IV.

Le Tableau 7 présente les résultats d'efficacité pour la SSP modifiée et la survie globale (SG) dans la population ITT et chez les patients atteints d'une maladie de stade IV.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité pour les patients atteints d'un LH non traités précédemment et recevant un traitement de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS + AVD aux jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours (ITT et stade IV)

	Population en intention de traiter (ITT)			Patients atteints d'une maladie de stade IV		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Risque relatif stratifié et valeur de p	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Risque relatif non stratifié et valeur de p ^c
Nombre d'événements (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (IC à 95 % [0,60 ; 0,98]) valeur de p = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (IC à 95 % [0,53 ; 0,96]) valeur de p = 0,023
SSPm estimée^a selon l'IRF à 2 ans (%)	82,1 (IC à 95 % [78,8 ; 85,0])	77,2 (IC à 95 % [73,7 ; 80,4])		82,0 (IC à 95 % [77,8 ; 85,5])	75,3 (IC à 95 % [70,6 ; 79,3])	
Survie globale^b Nombre de décès (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (IC à 95 % [0,45 ; 1,18]) valeur de p = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (IC à 95 % [0,27 ; 0,97]) valeur de p = 0,037

a. Au moment de l'analyse, le temps de suivi médian de la SSP modifiée dans les deux bras était de 24,6 mois

b. Données issues de l'analyse intermédiaire de la SG

c. La valeur de p pour une maladie de stade IV n'est pas ajustée pour la multiplicité

Figure 1 : Survie sans progression modifiée selon l'IRF dans la population ITT (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)

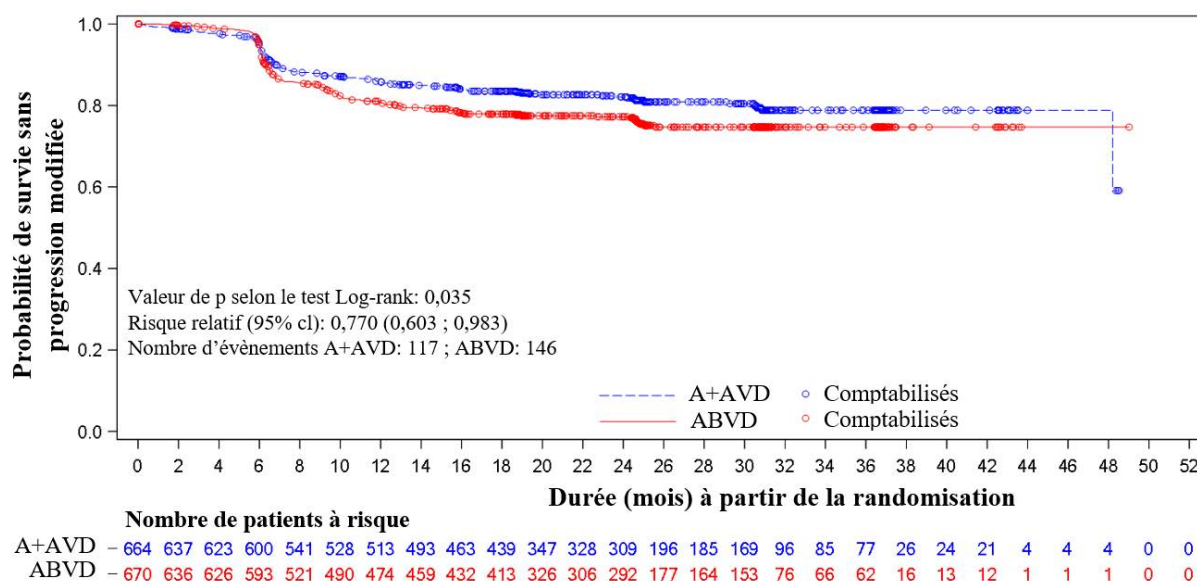
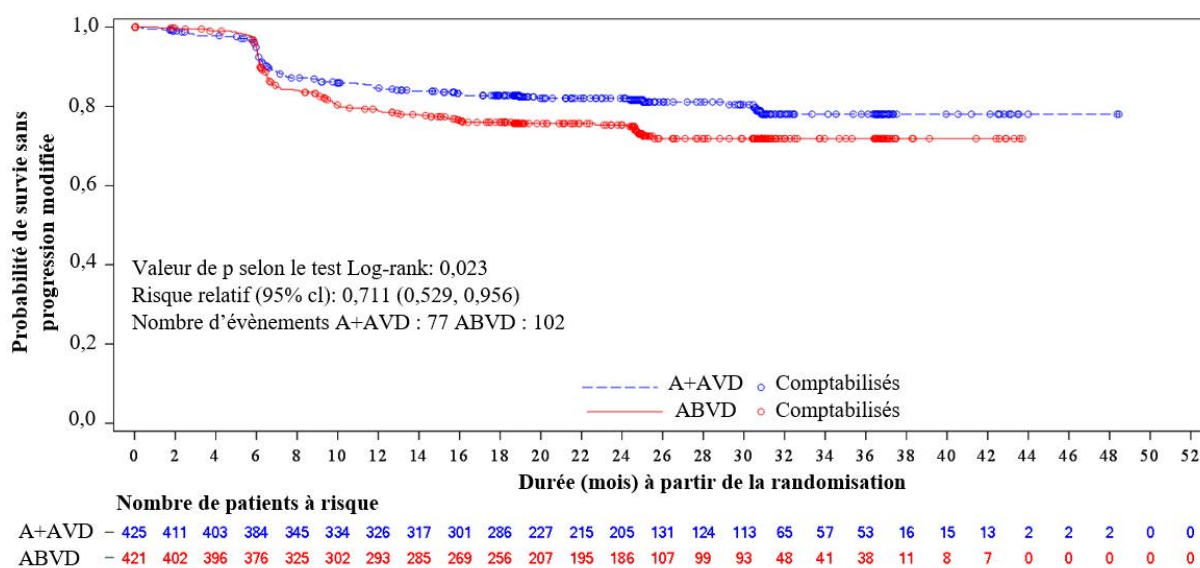


Figure 2 : Survie sans progression modifiée selon l'IRF chez les patients atteints d'une maladie de stade IV (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)



Les autres critères d'évaluation secondaires de l'efficacité, notamment la CR et l'ORR à l'issue de la randomisation, le taux de CR à l'issue du traitement de première intention et le taux de PET-scan négatif à la fin du cycle 2, la durée de réponse (DR), la durée de la rémission complète (DRC), la survie sans maladie (SSM) et la survie sans événement (SSE), étaient tous en faveur d'ADCETRIS + AVD dans la population ITT et de patients atteints d'une maladie de stade IV.

Des analyses de sous-groupe pré-spécifiées de la SSP modifiée selon l'IRF ont été réalisées dans la population ITT sur la base de l'âge, la région, le stade du cancer à l'inclusion, les atteintes extra-ganglionnaires à l'inclusion, le nombre de facteurs de risque IPFP, les symptômes B initiaux, le PET-scan au cycle 2, le score de Deauville au cycle 2 et l'administration d'un autre traitement de première intention (AFM). Les analyses ont montré une tendance en faveur des patients ayant reçu ADCETRIS + AVD comparés aux patients ayant reçu ABVD dans la plupart des sous-groupes. L'efficacité chez les patients âgés (patients ≥ 60 ans [n = 186] [RR = 1,00, IC à 95 % (0,58 ; 1,72)] et ≥ 65 ans [n = 122] [RR = 1,01, IC à 95 % (0,53 ; 1,94)]) et les patients sans atteinte extra-ganglionnaire (n = 445) (RR = 1,04, IC à 95 % [0,67 ; 1,62]) ne présentait pas de différence cliniquement significative entre les deux bras.

Des analyses post-hoc en sous-groupes -de la SSP modifiée selon l'IRF pour les patients atteints d'une maladie de stade IV ont été réalisées selon l'âge, la région, les atteintes extra-ganglionnaires à l'inclusion, le nombre de facteurs de risque IPFP, les symptômes B initiaux, le statut ECOG à l'inclusion et le sexe. Les analyses ont montré une tendance en faveur des patients ayant reçu ADCETRIS + AVD comparés aux patients ayant reçu ABVD dans la plupart des sous-groupes. Les patients atteints d'une maladie de stade IV pour lesquels une atteinte extra-ganglionnaire a été rapportée ([n = 722] [RR = 0,69, IC à 95 % (0,50 ; 0,94)]) ont présenté une amélioration de la SSPm (selon l'IRF). Pour les patients atteints d'une maladie de stade IV pour lesquels une atteinte extra-ganglionnaire n'avait pas été rapportée, aucun bénéfice n'a été montré au moment de l'analyse ([n = 85] [RR = 1,49, IC à 95 % (0,51 ; 4,31)]). La signification clinique des résultats obtenus chez les patients atteints d'une maladie de stade IV ne présentant pas d'atteinte extra-ganglionnaire n'est pas établie en raison du faible nombre de patients et du faible taux d'évènement (14 évènements). L'efficacité chez les patients âgés atteints d'une maladie de stade IV dans le bras A + AVD (patients ≥ 60 ans [n = 118] [RR = 0,80, IC à 95 % (0,42 ; 1,53)] et ≥ 65 ans [n = 78] [RR = 0,78, IC à 95 % (0,36 ; 1,67)]) ont présenté un bénéfice plus important comparé aux patients âgés de la population ITT.

Dans la population ITT, 33 % de moins des patients traités par ADCETRIS + AVD ont reçu une chimiothérapie de rattrapage (n = 66), une chimiothérapie à forte dose et une greffe (n = 36), comparés

à ceux traités par ABVD (n = 99 et n = 54, respectivement). Dans la population atteinte d'une maladie de stade IV, 35 % de moins des patients traités par ADCETRIS + AVD ont reçu une chimiothérapie de rattrapage (n = 45) comparés à ceux traités par ABVD (n = 69) et 22 % de moins des patients sous ADCETRIS + AVD ont reçu une chimiothérapie à forte dose et une greffe (n = 29) comparé à ceux traités par ABVD (n = 37).

Le questionnaire de qualité de vie EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item) n'a pas montré de différence cliniquement significative entre les deux bras, que ce soit dans la population ITT ou la population atteinte d'une maladie de stade IV.

Étude SGN35-005

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS 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 8. 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 8 : Résumé des caractéristiques initiales des patients et de la maladie dans l'étude de phase 3 sur le LH post-ASCT

Caractéristiques des patients	ADCETRIS 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 %)
Maladie stable	47 (28 %)	46 (28 %)
Statut du LH à l'issue de la chimiothérapie standard de première ligne ^b		
Réfractaire	99 (60 %)	97 (59 %)
Récidivant 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 9. 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 9 : 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 d'ADCETRIS toutes les 3 semaines

	ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 le bras de traitement et le bras placebo. L'analyse de l'utilisation des ressources médicales (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 ADCETRIS 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 10). 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 10 : 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	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS 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	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS 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 3 et 4).

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP selon l'IRF chez les patients avec ≥ 2 facteurs de risque

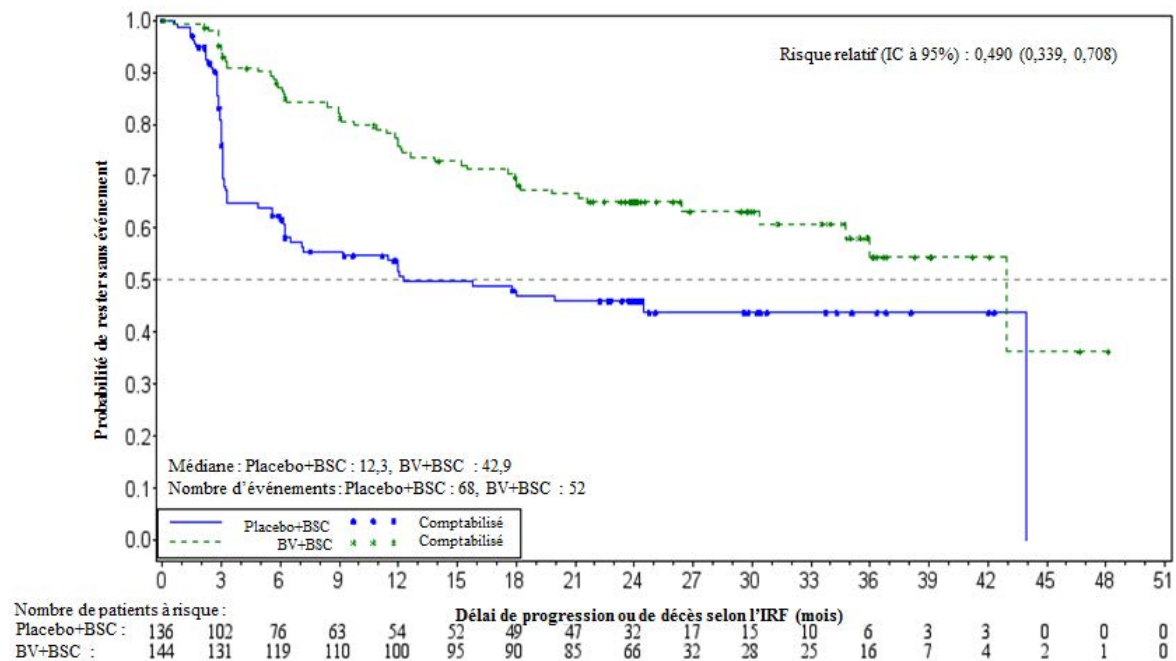
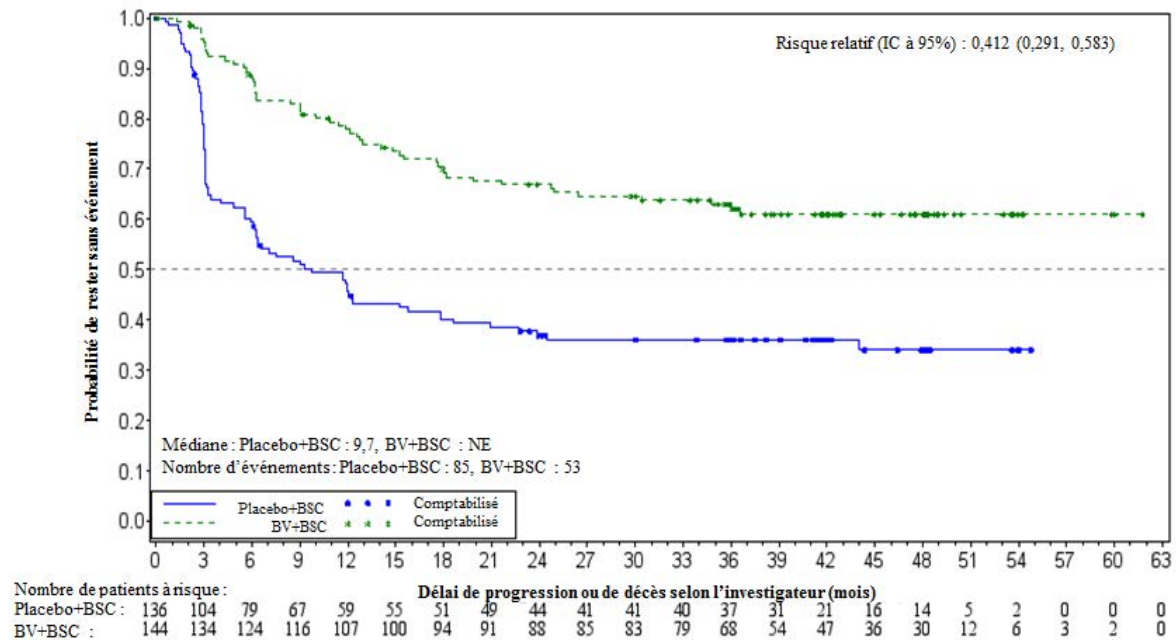


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP selon l'investigateur chez les patients avec ≥ 2 facteurs de risque



Étude SG035-0003

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS 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 11 ci-dessous récapitule les caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 11 : Récapitulatif des caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion lors de l'étude de phase 2 dans le LH en rechute ou réfractaire

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 ADCETRIS, et le nombre médian de cycles reçus a été de 9 (de 1-16).

La réponse au traitement par ADCETRIS 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 12.

Tableau 12 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire traités par ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS, 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 d'ADCETRIS 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 ADCETRIS. Les 32 patients (53 %) n'ayant pas reçu de SCT par la suite ont également pris ADCETRIS 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 d'ADCETRIS 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 d'ADCETRIS. 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 d'ADCETRIS.

Étude SGN35-006 (étude de retraitement)

L'efficacité du retraitement par ADCETRIS chez les patients précédemment répondeurs (CR ou PR) au traitement par ADCETRIS 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 ADCETRIS, 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

Étude SGN35-014

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS ont été évaluées dans un essai multicentrique randomisé en double aveugle, double placebo, avec comparateur actif chez 452 patients atteints d'un PTCL CD30+ non traité précédemment en association au cyclophosphamide [C], la doxorubicine [H] et la prednisone [P] (CHP). Pour être inclus, les patients devaient présenter un taux d'expression de CD30 ≥ 10 % d'après l'analyse immunohistochimique. Seuls les patients présentant un PTCL CD30+ qui étaient éligibles à un traitement à base de CHOP (cyclophosphamide [C], doxorubicine [H], vincristine [O] et prednisone [P]) étaient inclus. L'association ADCETRIS + CHP n'a pas été étudiée dans l'ensemble des sous-types de PTCL. Les sous-types de PTCL inclus sont présentés dans le Tableau 13. Parmi les 452 patients, 226 ont été randomisés pour recevoir le traitement par ADCETRIS + CHP et 226 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement par CHOP. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut ALK--positif des LAGCs par rapport aux autres sous-types et selon le score IPI (*International Prognostic Index*). Les patients ont reçus un traitement par ADCETRIS administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours, pour 6 à 8 cycles associé à CHP. Le nombre médian de cycles reçus était de 6 (intervalle : 1 à 8 cycles) ; 70 % des patients ont reçus 6 cycles de traitement et 18 % ont reçus 8 cycles de traitement. Le Tableau 13 présente un résumé des caractéristiques des patients à l'inclusion et de la maladie.

Tableau 13 : Résumé des caractéristiques des patients à l'inclusion et de la maladie dans l'étude de phase 3 dans le PTCL non traité précédemment (populations ITT et LAGCs)

Caractéristiques des patients	Population ITT		Population LAGCs ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Âge médian, ans (intervalle)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Patients dont l'âge ≥ 65 ans (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Sexe masculin, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Statut ECOG, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Caractéristiques de la maladie				
Diagnostic, selon l'évaluation locale, n (%) ^a				
LAGCs	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positif	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-négatif	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Lymphome T périphérique (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Lymphome angioimmunoblastique à cellules T (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Lymphome à cellules T associé à une entéropathie (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Délai médian entre le diagnostic et la première dose, mois (intervalle)	0,8 (0-19)	0,9 (0-10)	0,8 (0-19)	0,9 (0-10)
Stade de la maladie au diagnostic initial de PTCL, n (%)				
Stade I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stade II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stade III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stade IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Score IPI				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Atteinte extra-ganglionnaire au moment du diagnostic, n (%)				
≤ à 1 site	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> à 1 site	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Envahissement médullaire à l'inclusion (biopsie), n (%)				
Oui	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Non	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a Conformément à la classification de l'OMS de 2008.

^b Patients présentant un LAGCs diagnostiqué localement.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude SGN35-014 était la SSP selon l'IRF, définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première progression de la maladie documentée, le décès de toute cause ou l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse en suivi pour traiter une maladie résiduelle ou en progression, selon la première éventualité. L'administration en suivi du traitement d'une radiothérapie de consolidation, d'une chimiothérapie afin de mobiliser les cellules souches sanguines, ou une greffe autologue de cellules souches de consolidation ou une greffe allogénique de cellules souches n'étaient pas considérées comme une progression de la maladie ou ayant débuté un nouveau traitement anticancéreux.

Les critères secondaires clés comprenaient la SSP selon l'IRF pour les patients présentant des LAGCs confirmés par une relecture centralisée, le taux de RC selon l'IRF à l'issue du traitement, la SG et l'ORR selon l'IRF à l'issue du traitement, qui était testé selon une procédure définie d'évaluation suite à la significativité statistique de la SSP selon l'IRF.

Le critère primaire, les critères secondaires clés tenant compte de l'inflation du risque α , qui étaient évalués hiérarchiquement, ont été atteints. La SSP médiane selon l'IRF dans la population ITT était de 48,2 mois dans le bras ADCETRIS + CHP versus 20,8 mois dans le bras CHOP. Le risque relatif stratifié était de 0,71 (IC 95 % : 0,54 ; 0,93 ; $p = 0,011$), montrant une diminution de 29 % du risque d'évènement de SSP pour ADCETRIS + CHP versus CHOP. Pour la survie globale, le risque relatif stratifié était de 0,66 (IC 95 % : 0,46 ; 0,95 ; $p = 0,024$), montrant une diminution de 34 % du risque d'évènement de SG pour ADCETRIS + CHP versus CHOP.

La SSP selon l'IRF pour les patients atteints de LAGCs confirmé de façon centralisée était un critère secondaire clé pré-spécifié. La SSP médiane selon l'IRF était de 55,7 mois dans le bras ADCETRIS + CHP versus 54,2 mois dans le bras CHOP. Le risque relatif stratifié était de 0,59 (IC 95 % : 0,42 ; 0,84), compatible avec une réduction statistiquement significative de 41 % du risque d'évènement de SSP pour ADCETRIS + CHP versus CHOP (valeur de $p = 0,003$), voir Figure 5 et Tableau 14.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées chez les patients présentant un LAGCs diagnostiqué localement. Pour la survie globale, le risque relatif stratifié était de 0,54 (IC 95 % : 0,34 ; 0,87), indiquant une diminution de 46 % du risque d'évènement de SG pour ADCETRIS + CHP versus CHOP, voir Figure 6. À l'issue du traitement, le taux de RC selon l'IRF était de 71,0 % chez les patients du bras ADCETRIS + CHP versus 53,2 % chez les patients du bras CHOP, soit une différence de 17,7 % (IC 95 % : 7,2 ; 28,3). À l'issue du traitement, l'ORR selon l'IRF était de 87,7 % chez les patients du bras ADCETRIS + CHP versus 70,8 % chez les patients du bras CHOP, soit une différence de 16,9 % (IC 95 % : 8,1 ; 25,7). Dans les sous-groupes de patients atteints de LAGCsALK+ et de LAGCsALK-, le risque relatif stratifié pour la SSP selon l'IRF était respectivement de 0,29 (IC 95 % : 0,11 ; 0,79) et de 0,65 (IC 95 % : 0,44 ; 0,95).

Tableau 14 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un LAGCs non traité précédemment, puis traités par ADCETRIS à 1,8 mg/kg au jour 1 d'un cycle de traitement de 3 semaines

	ADCETRIS + CHP n = 162^a	CHOP n = 154^a
SSP selon l'IRF		
Nombre de patients ayant eu un évènement de SSP, n (%)	56 (34)	73 (48)
SSP médiane, mois (IC 95 %)	55,66 (48,20 ; NE)	54,18 (13,44 ; NE)
Risque relatif (IC 95 %) ^b	0,59 (0,42 ; 0,84)	
Valeur de p ^c	0,0031	
SSP estimée (IC 95 %)^d à :		
6 mois	88,0 % (81,8 % ; 92,2 %)	68,4 % (60,3 % ; 75,2 %)
12 mois	78,7 % (71,4 % ; 84,4 %)	60,3 % (51,9 % ; 67,6 %)
24 mois	68,4 % (60,4 % ; 75,2 %)	53,9 % (45,5 % ; 61,5 %)
36 mois	65,5 % (57,1 % ; 72,7 %)	50,2 % (41,6 % ; 58,1 %)
OS^e		
Nombre de décès (%)	29 (18)	44 (29)
SG médiane, mois (IC 95 %)	NE (NE ; NE)	NE (NE ; NE)
Risque relatif (IC 95 %) ^b	0,54 (0,34 ; 0,87)	
Valeur de p ^{c,f}	0,0096	
Taux de CR^g		
% (IC 95 %)	71 % (63,3 % ; 77,8 %)	53 % (45,0 % ; 61,3 %)
Valeur de p ^{f,h}	0,0004	
ORR^g		
% (IC 95 %)	88 % (81,6 % ; 92,3 %)	71 % (62,9 % ; 77,8 %)
Valeur de p ^{f,h}	< 0,0001	

CR = rémission complète ; IRF = Centre d'Analyse Indépendant ; NE = non évaluable ; ORR = taux de réponse objective ; SSP = Survie Sans Progression

- a Le calcul de la SSP selon l'IRF repose sur les patients présentant un LAGCs diagnostiqué de façon centralisée, avec n = 163 patients dans le bras A + CHP et n = 151 patients dans le bras CHOP. Le calcul de la SG, du taux de RC et de l'ORR repose sur les patients présentant un LAGCs diagnostiqué localement.
- b Le risque relatif (A + CHP/CHOP) et les intervalles de confiance à 95 % sont basés sur un modèle de régression stratifié de Cox à risque proportionnel avec des facteurs de stratification (LAGCs ALK--positif versus tous les autres sous-types et score IPI (*International Prognostic Index*) à l'inclusion). Un risque relatif < 1 est en faveur du bras A+CHP.
- c La valeur de p est calculée d'après un test log-rank stratifié.
- d Le taux de SSP est estimé d'après les méthodes de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance IC 95 % est calculé en utilisant la méthode de transformation complémentaire log-log.
- e Le temps de suivi médian de la SG était de 38,5 mois dans le bras ADCETRIS + CHP et de 41,0 mois dans le bras CHOP.
- f Valeur de p non ajustée pour la multiplicité.
- g Réponse à la fin du traitement selon l'International Working Group Criteria de 2007
- h La valeur de p est calculée d'après un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

Figure 5 : Survie sans progression selon l'IRF dans la population LAGCs (ADCETRIS + CHP versus CHOP)

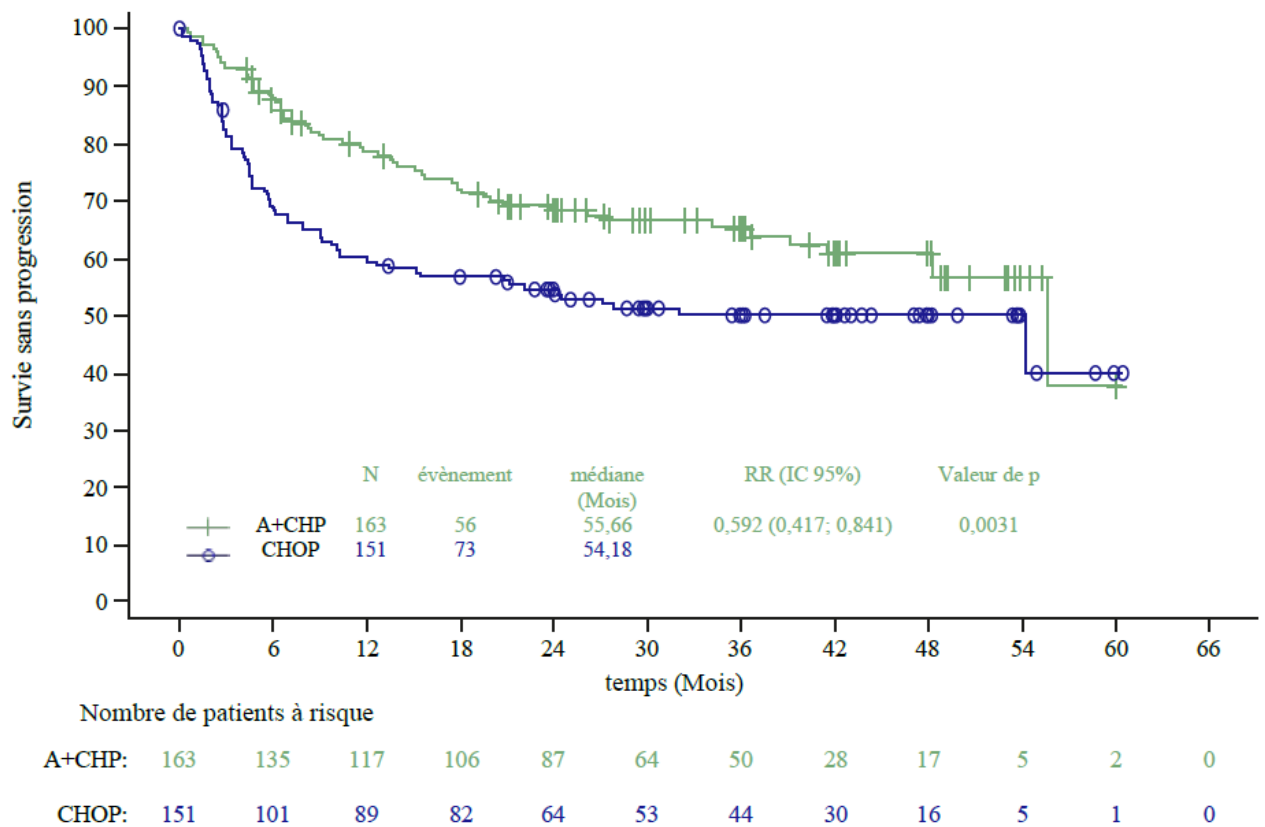
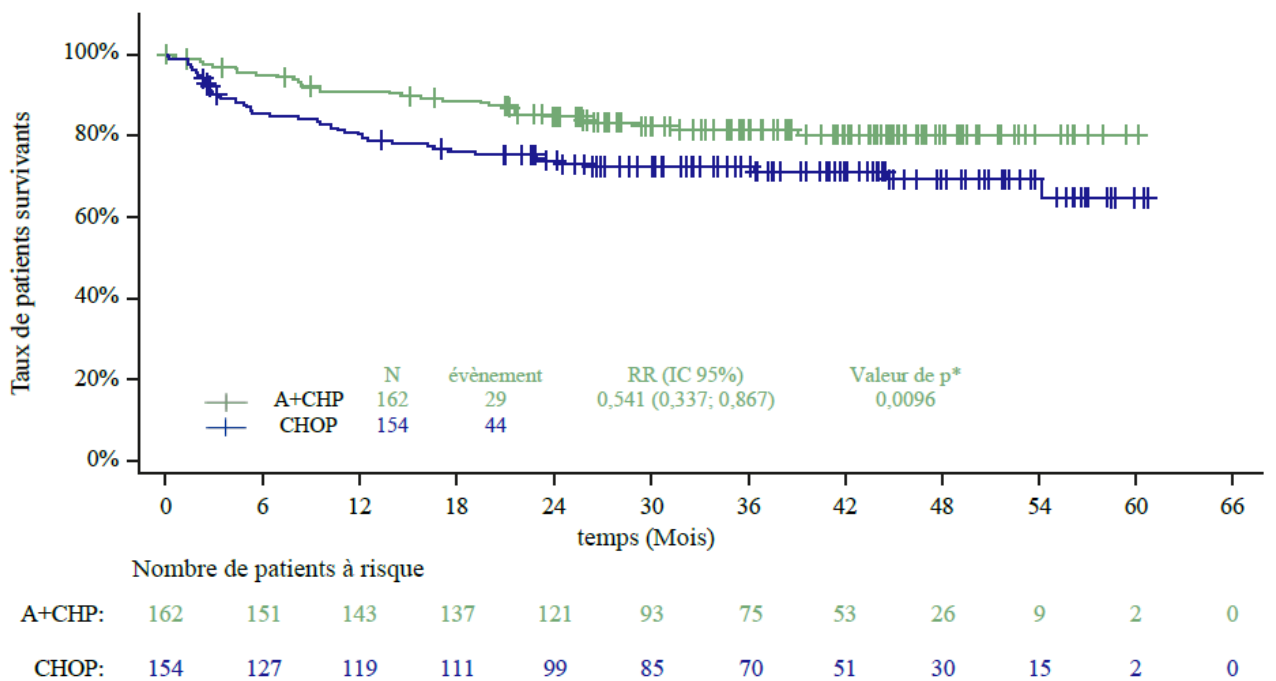


Figure 6 : Survie globale dans la population LAGCs (ADCETRIS + CHP versus CHOP)



*La valeur de p pour la survie globale n'est pas ajustée pour la multiplicité.

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS 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 11 ci-dessous qui récapitule les caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 15 : Résumé des caractéristiques des patients et de la pathologie dans l'étude de phase 2 sur le LAGC systémique récidivant ou réfractaire

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

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

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

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

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

La réponse au traitement par ADCETRIS 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 16 et la Figure 7.

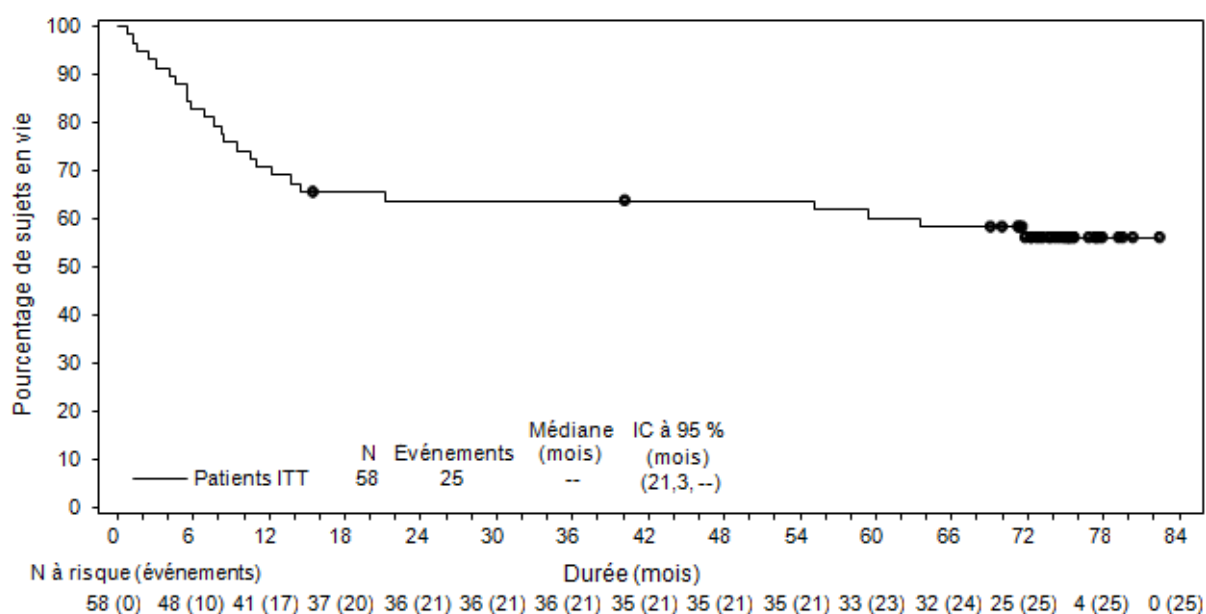
Tableau 16 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire traités par ADCETRIS à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines

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 7 : Courbe de Kaplan-Meier de la OS



Une analyse exploratoire intra-patient a montré qu'environ 69 % des patients ayant un LAGCs traités par ADCETRIS 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 ADCETRIS a été rapportée chez 14 d'entre eux (82 %).

Étude SGN35-006 (étude de retraitement)

L'efficacité du retraitement par ADCETRIS chez les patients précédemment répondeurs (CR ou PR) au traitement par ADCETRIS 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 ADCETRIS, 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 sécurité d'ADCETRIS 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 ADCETRIS, 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 d'ADCETRIS 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 ADCETRIS. 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 17 présente un résumé des caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 17 : 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	ADCETRIS 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 18 répertorie les résultats pour le TRO4 et les autres critères d'évaluation secondaires clés.

Tableau 18 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LTC traités par 1,8 mg/kg d'ADCETRIS toutes les 3 semaines (population ITT)

	ADCETRIS (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 ADCETRIS, comparé aux patients recevant le traitement choisi par le médecin. Le TRO4 était de 50 % et 75 % dans le bras ADCETRIS 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 sécurité 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 d'ADCETRIS 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 d'ADCETRIS (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 d'ADCETRIS. 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 évaluables 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 SCT après le traitement par ADCETRIS.

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

Monothérapie

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 $\mu\text{g/mL}$ et 79,41 $\mu\text{g/mL} \times \text{jour}$, 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.

Traitement en association

La pharmacocinétique d'ADCETRIS en association avec AVD a été évaluée dans une unique étude de phase 3 chez 661 patients. L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la pharmacocinétique d'ADCETRIS associée à AVD était consistante avec celle d'ADCETRIS en monothérapie.

Après plusieurs doses de brentuximab vedotin en perfusion IV à 1,2 mg/kg toutes les deux semaines, les pics sériques d'ADC étaient observés vers la fin de la perfusion et l'élimination présentait un déclin multi-exponentiel avec une $t_{1/2\alpha}$ de 4 à 5 jours environ. Le pic plasmatique de MMAE était

observé environ 2 jours après la fin de la perfusion et présentait un déclin multi-exponentiel avec une $t_{1/2z}$ de 3 à 4 jours environ

Après plusieurs doses de brentuximab vedotin en perfusion IV à 1,2 mg/kg toutes les deux semaines, les concentrations minimales à l'état d'équilibre d'ADC et de MMAE étaient atteintes au cycle 3. Une fois l'état d'équilibre atteint, la PK de l'ADC ne semblait pas évoluer au fil du temps. L'accumulation d'ADC (évaluée par l'ASC_{14D} entre le cycle 1 et le cycle 3) était de 1,27. L'exposition à la MMAE (évaluée par l'ASC_{14D} entre le cycle 1 et le cycle 3) semblait diminuer d'environ 50 % au fil du temps.

La pharmacocinétique d'ADCETRIS en association à CHP a été évaluée dans une unique étude de phase 3 chez 223 patients (SGN35-014). Après plusieurs doses d'ADCETRIS en perfusion IV à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines, la pharmacocinétique d'ADC et de la MMAE étaient similaires à celles observées en monothérapie.

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 central de la MMAE a été estimé à 35,5 L.

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 1,5 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). Par ailleurs, la pharmacocinétique de population du brentuximab vedotin en association avec AVD a été examinée, notamment à partir de données provenant de 661 patients âgés jusqu'à 82 ans (42 patients ≥ 65 - < 75 ans et 17 patients ≥ 75 ans). L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique a été étudiée dans chaque analyse et il ne s'agissait pas d'une covariable significative.

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 µg/mL et 67,9 µg*jour/mL chez les patients âgés de moins de 12 ans et de 34,4 µg/mL et 77,8 µg*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*jour/mL et 1,92 jours chez les patients âgés de moins de 12 ans et de 6,33 ng/mL, 42,3 ng*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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (pour ajuster le pH)
Citrate de sodium dihydraté (pour ajuster le pH)
 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 butyle 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 :

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

Tableau 19 : 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.

Tableau 20 : Exemples de calcul pour des patients recevant la dose recommandée d'ADCETRIS (1,2 mg/kg) dont le poids est compris entre 60 kg et 120 kg en association ou lorsqu'une diminution de la dose est nécessaire

Poids du patient (kg)	Dose totale = poids du patient multiplié par la dose recommandée [1,2 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	72 mg	14,4 mL	1,44 flacons
80 kg	96 mg	19,2 mL	1,92 flacons
100 kg	120 mg	24 mL	2,4 flacons
120 kg ^c	120 mg ^d	24 mL	2,4 flacons

- Pour administrer une dose réduite, utiliser 0,9 mg/kg pour effectuer le calcul.
- A diluer avec 150 mL de solvant et à administrer en perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 2 semaines en association ou toutes les 3 semaines quand une dose réduite est requise en monothérapie.
- Si le poids du patient dépasse 100 kg, la dose doit être calculée en utilisant 100 kg.
- La dose maximale recommandée est de 120 mg.

Élimination

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 MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/794/001

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

Date de première autorisation : 25 octobre 2012
Date de renouvellement de l'autorisation : 19 septembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG
Royaume-Uni

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)
Italie

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 DÉLIVRANCE 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 MARCHÉ

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

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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 SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée et conformément à l'article 14-bis, 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, la mesure suivante :

Description	Date
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
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES 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. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Flacon à usage unique

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/12/794/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT 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 PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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.

Le lymphome hodgkinien, le lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques et le lymphome T cutané sont des types de cancer des globules blancs.

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 utilisé pour traiter les patients atteints d'un lymphome hodgkinien classique avancé n'ayant jamais reçu de traitement. Adcetris vous sera administré en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine, qui sont d'autres médicaments de chimiothérapie indiqués dans le traitement du lymphome de Hodgkin.

Adcetris est utilisé seul 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 également utilisé seul 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 anaplasique à grandes cellules systémiques est un sous-ensemble de lymphome non-hodgkinien, qui se retrouvent dans vos ganglions et/ou dans d'autres parties de votre corps.

Adcetris est utilisé pour traiter les patients atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique n'ayant jamais reçu de traitement pour soigner cette pathologie. Adcetris vous sera administré en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone, qui sont d'autres médicaments de chimiothérapie indiqués dans le traitement de cette pathologie.

Adcetris est également utilisé dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique :

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

Le lymphome T cutané 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 lymphome T cutané présentant un type de protéine spécifique à la surface de la cellule.

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

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, sensations vertigineuses, 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 sensations vertigineuses, 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 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 13,2 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon, ce qui correspond à 0,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium chez un adulte.

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 habituelle d'Adcetris administré en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine est de 1,2 mg/kg toutes les 2 semaines pendant approximativement 6 mois.
- La dose habituelle d'Adcetris administré en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisonne est de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines pendant approximativement 4-6 mois.

Référez-vous aux notices de ces médicaments administrés en association avec Adcetris pour plus d'informations sur leur utilisation et leurs effets. Après la première dose d'Adcetris en association avec une chimiothérapie, votre médecin pourra vous donner un autre médicament destiné à prévenir le développement ou réduire la sévérité d'une neutropénie (diminution du taux de globules blancs), pouvant augmenter le risque d'infection. Si vous avez des problèmes de rein ou de foie, parlez-en à votre médecin. Il pourra diminuer votre dose initiale ou vous déconseiller de prendre Adcetris.

- La dose habituelle d'Adcetris administré seul est de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines pendant un maximum d'un an. 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 peuvent affecter 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) (rapporté 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 (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100).
- essoufflement ou toux (pouvant affecter 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 (pouvant affecter jusqu'à 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, pouvant affecter plus de 1 patient sur 10).
- sensation de faiblesse (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10).
- constipation (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10).
- diarrhée, vomissements (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10).
- frissons ou tremblements (pouvant affecter jusqu'à 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 peut affecter jusqu'à 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 peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- maux de tête, sensations vertigineuses, pâleur (ces signes peuvent être évocateurs d'une anémie, qui peut affecter plus de 1 patient sur 10)

Il est possible que vous développiez les effets indésirables suivants:

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pendant le traitement par Adcetris seul :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter 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 (pouvant affecter jusqu'à 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
- sensations vertigineuses
- 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 (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- syndrome de lyse tumorale – une maladie pouvant potentiellement menacer le pronostic vital qui se manifeste par des sensations vertigineuses, 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)

Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec Adcetris en association avec des médicaments de chimiothérapie :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- diminution du nombre de globules blancs
- diminution du nombre de plaquettes
- diminution du nombre de globules blancs avec de la fièvre

- infection des voies respiratoires supérieures
- perte de poids
- infection
- nausées
- douleurs abdominales
- chute anormale ou altération des cheveux
- douleurs musculaires
- douleur articulaire ou articulations douloureuses et gonflées
- sensations vertigineuses
- perte d'appétit
- difficultés à dormir
- douleurs osseuses
- vésicules pouvant former des croûtes

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- une infection du sang (septicémie) et/ou choc septique (une forme de septicémie pouvant potentiellement menacer le pronostic vital) ; pneumonie
- sensibilité ou inflammation de la bouche
- développement, dans la bouche, de plaques douloureuses surélevées de couleur blanche à jaune crème (muguet)
- démangeaisons
- augmentation du taux de sucre dans le sang
- augmentation des taux des enzymes du foie

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- syndrome de lyse tumorale – une maladie pouvant potentiellement menacer le pronostic vital qui se manifeste par des sensations vertigineuses, une diminution des mictions, une confusion, des vomissements, des nausées, un gonflement, un essoufflement ou des troubles du rythme cardiaque
- 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
- infection à cytomégalovirus (CMV) nouvelle ou récidivante

Si vous avez 65 ans ou plus, vous pourriez souffrir d'événements indésirables graves plus souvent.

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

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

България

Takeda България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tél.: +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.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma 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
Puh/Tel: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

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

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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.

Traçabilité

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

Élimination

Adcetris est à usage unique seulement.

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

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 depuis la reconstitution jusqu'à la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC concernant le rapport final de l'étude de sécurité post-AMM (PASS) non-interventionnelle imposée relative au médicament mentionné ci-dessus, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Actuellement, le profil de sécurité chez les sujets âgés traités par brentuximab vedotin en monothérapie est décrit de la façon suivante dans la rubrique 4.8 du RCP : « Le profil de sécurité chez les patients âgés était consistant avec celui des patients adultes ». D'après les informations fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, cette affirmation n'est pas jugée satisfaisante. Les incidences des cas de pneumonie, neutropénie fébrile et neutropénie se sont révélées considérablement différentes chez les patients âgés de ≥ 65 ans en comparaison avec les patients âgés de < 65 ans. En outre, comme l'a également mentionné le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, un âge avancé est un facteur de risque important pour, entre autres, la survenue d'une neutropénie et d'une neutropénie fébrile.

Par conséquent, compte tenu des données disponibles concernant le rapport d'étude final de l'étude PASS, le PRAC a considéré que des modifications des informations sur le produit étaient nécessaires.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude portant sur le médicament mentionné ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.