

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

BRUKINSA 80 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 80 mg de zanubrutinib

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule opaque blanche à blanc cassé de 22 mm de longueur, portant la mention « ZANU 80 » à l'encre noire

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BRUKINSA en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie.

BRUKINSA en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20.

BRUKINSA en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ce médicament doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

La dose quotidienne totale recommandée de zanubrutinib est de 320 mg. La dose quotidienne peut être prise une fois par jour (quatre gélules de 80 mg) ou divisée en deux prises de 160 mg deux fois par jour (deux gélules de 80 mg). Le traitement par Brukinsa doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Modifications de la dose en raison d'effets indésirables

Les modifications recommandées de la dose de zanubrutinib en raison d'effets indésirables de grade 3 ou plus sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 : modifications posologiques recommandées en raison d'effets indésirables

| Effet indésirable | Apparition de l'effet indésirable | Modification de la dose (dose initiale : 320 mg une fois par jour ou 160 mg deux fois par jour) |
|--|--|--|
| Toxicités non hématologiques de grade ≥ 3 Neutropénie fébrile de grade 3 | Première | Interrompre BRUKINSA Une fois la toxicité réduite à un grade ≤ 1 ou au niveau de référence : reprendre le traitement à 320 mg une fois par jour ou 160 mg deux fois par jour |
| Thrombopénie de grade 3 accompagnée d'un saignement important | Deuxième | Interrompre BRUKINSA Une fois la toxicité réduite à un grade ≤ 1 ou au niveau de référence : reprendre le traitement à 160 mg une fois par jour ou 80 mg deux fois par jour |
| Neutropénie de grade 4 (durant > 10 jours consécutifs) | Troisième | Interrompre BRUKINSA Une fois la toxicité réduite à un grade ≤ 1 ou au niveau de référence : reprendre le traitement à 80 mg une fois par jour |
| Thrombopénie de grade 4 (durant > 10 jours consécutifs) | Quatrième | Arrêter définitivement BRUKINSA |

Une lymphocytose asymptomatique ne doit pas être considérée comme un effet indésirable, et les patients concernés doivent continuer à prendre BRUKINSA.

Modifications de la dose en cas de traitement concomitant

Modifications de la dose en cas d'utilisation d'inhibiteurs ou d'inducteurs de CYP3A (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2) :

Tableau 2 : modifications de la dose recommandée en cas de co-administration avec d'autres médicaments

| CYP3A | Médicament co-administré | Dose recommandée |
|--------------|--|--|
| Inhibition | Inhibiteur puissant du CYP3A (par exemple, posaconazole, voriconazole, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, lopinavir, ritonavir, télaprévir) | 80 mg une fois par jour |
| | Inhibiteur modéré du CYP3A (par exemple, érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, dronédarone, fluconazole, vérapamil, aprépitant, imatinib, jus de pamplemousse, oranges amères) | 80 mg deux fois par jour |
| Induction | Inducteur puissant du CYP3A (par exemple, carbamazépine, phénytoïne, rifampine, millepertuis) | Éviter l'utilisation concomitante ; envisager d'autres traitements |
| | Inducteur modéré du CYP3A (par exemple, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) | présentant une induction moindre du CYP3A |

Dose manquée

Il conviendra de ne pas prendre de dose double pour compenser une dose oubliée. Si une dose n'est pas prise au moment prévu, il faudra prendre la dose suivante selon le calendrier normal.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min, estimée par l'équation de Cockcroft-Gault). On dispose de données limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) (n = 12). Les patients avec une atteinte sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou sous dialyse doivent être mis sous surveillance quant aux effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe Child Pugh A) ou modérée (classe Child Pugh B). Des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques portant sur BRUKINSA. La dose recommandée de BRUKINSA pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe Child Pugh C) est de 80 mg par voie orale deux fois par jour. La sécurité d'emploi de BRUKINSA n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Surveiller étroitement les effets indésirables de BRUKINSA chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

BRUKINSA est administré par voie orale. Les gélules peuvent être prises avec ou sans nourriture. Il convient d'informer les patients d'avaler les gélules entières avec de l'eau, de ne pas ouvrir, rompre ni mâcher les gélules.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragie

Des événements hémorragiques graves et fatals ont été observés chez des patients traités par BRUKINSA en monothérapie. Des événements de saignement de grade 3 ou plus, notamment hémorragie intracrânienne et gastro-intestinale, hématurie et hémothorax, ont été signalés chez des patients (voir rubrique 4.8). Des événements de saignement de tout grade, notamment purpura et pétéchies, sont survenus chez des patients atteints de tumeurs malignes hématologiques. Le mécanisme des événements de saignement n'est pas bien compris.

BRUKINSA peut augmenter le risque d'hémorragie chez les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour rechercher des signes de saignement. Une modification de la dose peut s'avérer nécessaire en cas d'effet indésirable de grade 3 ou supérieur, conformément aux recommandations (voir rubrique 4.2). La warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K ne doivent pas être administrés en même temps que BRUKINSA. Il est nécessaire de surveiller les signes et symptômes de saignement et la numération formule sanguine des patients. Il convient d'évaluer les risques et les bénéfices d'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire en cas d'administration concomitante avec BRUKINSA.

Infections

Des infections fatales ou non (notamment infections bactériennes, virales, fongiques ou sepsis) ainsi que des infections opportunistes (par ex., des infections virales herpétiques, cryptococciques, à *Aspergillus* et à *Pneumocystis jiroveci*) ont été observées chez des patients traités par BRUKINSA en monothérapie. Des infections de grade 3 ou plus sont survenues chez des patients (voir rubrique 4.8). L'infection de grade 3 ou plus la plus fréquente était la pneumonie. Des infections dues à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) se sont également produites. Avant d'initier le traitement par BRUKINSA, le statut du VHB des patients doit être établi. Une consultation chez un médecin expert en maladie hépatique est recommandée pour les patients dont le test du VHB est positif ou dont la sérologie pour l'hépatite B est positive, avant d'initier le traitement. Il convient de surveiller et prendre en charge les patients, conformément aux traitements recommandés, afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B. Envisager une prophylaxie par le traitement standard chez les patients présentant un risque accru d'infections. Les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes de l'infection et les traiter de façon appropriée.

Cytopénies

Des cytopénies de grade 3 ou 4, notamment neutropénie, thrombopénie et anémie, identifiées par des mesures biologiques ont été signalées chez des patients traités par BRUKINSA en monothérapie (voir rubrique 4.8). Surveiller la formule sanguine complète pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Secondes tumeurs malignes primitives

Des secondes tumeurs malignes primitives, notamment carcinome non cutané, ont été observées chez des patients atteints de tumeurs malignes hématologiques traités par BRUKINSA en monothérapie. La seconde tumeur maligne primitive la plus fréquente était le cancer de la peau (carcinome basocellulaire et épidermoïde de la peau). Conseiller aux patients d'utiliser une protection solaire.

Fibrillation et flutter auriculaire

Des fibrillations et des flutters auriculaires ont été observés chez des patients atteints de tumeurs malignes hématologiques traités par BRUKINSA en monothérapie, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiaque, une hypertension et des infections aiguës. Surveiller les signes et symptômes de fibrillation et de flutter auriculaires et les prendre en charge comme il convient.

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale a été rarement rapporté avec le traitement par zanubrutinib, en particulier chez les patients traités pour une leucémie lymphoïde chronique (LLC). Évaluer les risques pertinents (par exemple, un fardeau tumoral élevé ou taux élevé d'acide urique sanguin) et prendre les précautions appropriées. Surveiller attentivement les patients et traiter le cas échéant.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement par Brukinsa (voir rubrique 4.6).

BRUKINSA contient du sodium.

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

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

Le zanubrutinib est principalement métabolisé par l'enzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A).

Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de zanubrutinib

L'utilisation concomitante de BRUKINSA et de médicaments qui inhibent fortement ou modérément CYP3A peut accroître l'exposition au zanubrutinib.

Inhibiteurs puissants du CYP3A

La co-administration de plusieurs doses d'itraconazole (inhibiteur puissant du CYP3A) a multiplié la C_{max} du zanubrutinib par 2,6 et son ASC par 3,8 chez des sujets sains.

Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être utilisé (par exemple, posaconazole, voriconazole, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, lopinavir, ritonavir, télaprévir), il convient de réduire la dose de BRUKINSA à 80 mg (une gélule) pendant la durée de l'utilisation de l'inhibiteur. Le patient doit être étroitement surveillé quant à la toxicité et respecter les directives de modification de la dose si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs modérés du CYP3A

Des simulations de PK basées sur la physiologie (PBPK) indiquent que la co-administration de plusieurs doses d'un inhibiteur modéré du CYP3A peut environ doubler la C_{max} et l'ASC du zanubrutinib. Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être utilisé (par exemple, érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, dronédarone, fluconazole, vérapamil, aprépitant, imatinib, jus de pamplemousse, oranges amères), il convient de réduire la dose de BRUKINSA à 160 mg (deux gélules) pendant la durée de l'utilisation de l'inhibiteur. Les patients doivent être soigneusement surveillés quant à la toxicité et suivre les directives de modification de la dose si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs légers du CYP3A

Les simulations utilisant le jeûne ont suggéré que les inhibiteurs légers du CYP3A (par exemple, ciclosporine et fluvoxamine) peuvent augmenter l'ASC du zanubrutinib de < 1,5 fois. L'association avec des inhibiteurs légers n'exige aucun ajustement de dose. Les patients doivent être soigneusement surveillés quant à la toxicité et suivre les directives de modification de la dose si nécessaire.

Le pamplemousse et les oranges amères doivent être consommés avec prudence pendant le traitement par BRUKINSA car ils contiennent des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir rubrique 4.2).

Agents pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de zanubrutinib

L'utilisation concomitante de zanubrutinib et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A peut diminuer les concentrations plasmatiques de zanubrutinib.

Inducteurs du CYP3A

La co-administration de plusieurs doses de rifampine (inducteur puissant du CYP2A) a diminué de 92 % la C_{max} de zanubrutinib et l'ASC de 93 % chez des sujets sains. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (par exemple, carbamazépine, phénytoïne, rifampine, millepertuis) et d'inducteurs modérés du CYP3A (par exemple, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée (voir rubrique 4.2). La co-administration de plusieurs doses de rifabutine (inducteur modéré du CYP3A) a diminué de 48 % la C_{max} de zanubrutinib et l'ASC de 44 % chez des sujets sains. Les inducteurs légers du CYP3A peuvent être utilisés avec prudence pendant le traitement par BRUKINSA.

Agents anti-acide gastrique

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du zanubrutinib n'a été observée lors de la co-administration avec des agents réduisant l'acidité gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes du récepteur H2).

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par le zanubrutinib

Le zanubrutinib est un inducteur léger du CYP3A et du CYP2C19. L'utilisation concomitante du zanubrutinib peut réduire les concentrations plasmatiques de ces médicaments substrats.

Substrats du CYP3A

La co-administration de plusieurs doses de zanubrutinib a diminué la C_{max} du midazolam (substrat du CYP3A) de 30 % et son ASC de 47 %. Il convient d'utiliser avec prudence les médicaments à index thérapeutique étroit, qui sont métabolisés par le CYP3A (par exemple, alfentanil, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, et tacrolimus) car le zanubrutinib peut réduire les expositions plasmatiques de ces médicaments.

Substrats du CYP2C19

La co-administration de plusieurs doses de zanubrutinib a diminué la C_{max} de l'oméprazole (substrat du CYP2C19) de 20 % et son ASC de 36 %. Il convient d'utiliser avec prudence les médicaments à index thérapeutique étroit, qui sont métabolisés par le CYP2C19 (par exemple, S-méphénytoïne) car le zanubrutinib peut réduire les expositions plasmatiques de ces médicaments.

Autre substrats de CYP

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur la pharmacocinétique de la S-warfarine (substrat du CYP2C9) co-administrées avec le zanubrutinib.

Co-administration avec des substrats/inhibiteurs de transporteur

La co-administration de plusieurs doses de zanubrutinib a augmenté la C_{max} de la digoxine (substrat de la P-gp) de 34 % et son ASC de 11 %. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine (substrat de la BCRP) co-administrée avec le zanubrutinib.

La co-administration de substrats oraux de la P-gp ayant un index thérapeutique étroit (par exemple, digoxine) doit être réalisée avec prudence car le zanubrutinib peut augmenter leur concentration.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

D'après les résultats observés chez les animaux, BRUKINSA peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte (*voir rubrique 5.3*). Les femmes doivent éviter de démarrer une grossesse pendant le traitement par BRUKINSA et pendant jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par BRUKINSA et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. On ne sait pas actuellement si le zanubrutinib peut ou non diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes utilisant une contraception hormonale doivent recourir en complément à une méthode de contraception mécanique. Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en âge de procréer avant d'instaurer un traitement.

Grossesse

BRUKINSA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de BRUKINSA chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (*voir rubrique 5.3*).

Allaitement

On ne sait pas si le zanubrutinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, aucune étude non clinique n'a été réalisée. On ne peut exclure le risque pour l'enfant allaité. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Brukinsa.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité de rats mâles ou femelles n'a été observé, mais des anomalies morphologiques dans les spermatozoïdes et une augmentation des pertes après implantation ont été constatées à 300 mg/kg/jour (*voir rubrique 5.3*).

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

BRUKINSA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue, des vertiges et une asthénie ont été rapportés chez certains patients traités par BRUKINSA ; ces effets doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) sont une infection des voies aériennes supérieures[§] (33 %), des ecchymoses[§] (30 %), la neutropénie[§] (28 %), une hémorragie/un hématome[§] (27 %), un rash[§] (23%), et des douleurs musculosquelettiques[§] (23 %) (Tableau 3).

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents ($> 5\%$) sont la neutropénie[§] (19 %), la pneumonie[§] (9 %), l'hypertension (7 %) et la thrombopénie[§] (6 %).

Parmi les 1 550 patients traités par zanubrutinib, 2,9 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné un arrêt du traitement était la pneumonie[§] (1,4 %). 5,7 % des patients ont eu un effet indésirable ayant entraîné une réduction de la dose.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité repose sur les données regroupées de 1 550 patients atteints de tumeurs malignes impliquant les lymphocytes B, y compris des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (N = 938), de macroglobulinémie de Waldenström (N = 249), de lymphome à cellules du manteau (N = 140), de lymphome de la zone marginale (N = 93), de lymphome folliculaire (N = 59) et d'autres types de tumeurs malignes impliquant les lymphocytes B (N = 71), traités par BRUKINSA au cours d'études cliniques avec une durée médiane d'exposition de 22,95 mois.

Les effets indésirables observés chez les patients traités par BRUKINSA pour des tumeurs malignes impliquant les lymphocytes B sont énumérés ci-dessous par classe de système d'organes et groupe de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 3 : effets indésirables signalés dans les études cliniques menées chez des patients atteints de tumeurs malignes impliquant les lymphocytes B

| SOC selon le dictionnaire MedDRA | Termes selon le dictionnaire MedDRA | Tous grades* (%) | Grade 3 ou plus (%) |
|--|--|------------------------|------------------------|
| Infections et infestations | Infection des voies aériennes supérieures [§] | Très fréquent (33) | 2 |
| | Pneumonie ^{§#} | Très fréquent (18) | 9 |
| | Pneumonie | Très fréquent (12) | 7 |
| | Infection des voies aériennes inférieures | Fréquent (5) | < 1 |
| | Infection des voies urinaires | Très fréquent (12) | 2 |
| | Bronchite | Fréquent (4) | < 1 |
| | Réactivation de l'hépatite B | Peu fréquent (< 1) | < 1 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie [§] | Très fréquent (28) | 19 |
| | Neutropénie fébrile | Fréquent (1) | 1 |
| | Thrombopénie [§] | Très fréquent (16) | 6 |
| | Anémie [§] | Très fréquent (14) | 5 |
| Affections du système nerveux | Vertiges [§] | Très fréquent (11) | < 1 |
| Affections cardiaques | Fibrillation et flutter atriaux | Fréquent (3) | 1 |
| Affections vasculaires | Ecchymoses [§] | Très fréquent (30) | < 1 |
| | Contusion | Très fréquent (18) | 0 |
| | Pétéchies | Fréquent (7) | < 1 |
| | Purpura | Fréquent (5) | < 1 |
| | Ecchymose | Fréquent (2) | < 1 |
| | Hémorragie/hématome ^{§ #} | Très fréquent (27) | 3 |
| | Hématurie | Très fréquent (10) | < 1 |
| | Épistaxis | Fréquent (7) | < 1 |
| | Hémorragie gastro-intestinale | Peu fréquent (< 1) | < 1 |
| | Hypertension [§] | Très fréquent (13) | 7 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux | Très fréquent (19) | < 1 |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée | Très fréquent (19) | 2 |
| | Constipation | Très fréquent (12) | < 1 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rash [§] | Très fréquent (23) | < 1 |
| | Prurit | Fréquent (7) | < 1 |
| | Dermatite exfoliative généralisée | Fréquence indéterminée | Fréquence indéterminée |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Douleur musculo-squelettique [§] | Très fréquent (23) | 2 |
| | Arthralgie | Très fréquent (13) | < 1 |
| | Dorsalgie | Très fréquent (10) | < 1 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue [§] | Très fréquent (16) | 1 |
| | Fatigue | Très fréquent (12) | 1 |
| | Asthénie | Fréquent (4) | < 1 |
| | Œdème périphérique | Fréquent (7) | < 1 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Syndrome de lyse tumorale ^{§#} | Peu fréquent (< 1) | < 1 |
| Investigations[†] | Réduction du nombre absolu de neutrophiles ^{†±} | Très fréquent (49) | 21 |
| | Réduction du nombre de plaquettes ^{†±} | Très fréquent (36) | 7 |
| | Réduction de l'hémoglobine ^{†±} | Très fréquent (23) | 4 |

* Les grades ont été évalués selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables de l'Institut national américain du cancer (NCI-CTCAE), version 4.03.

† Basé sur des mesures biologiques.

* Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients disposant d'évaluations à la référence et au moins une fois ultérieurement.

§ Comprend plusieurs termes d'effets indésirables

Comprend les événements d'issue fatale

Autres populations particulières

Personnes âgées

Parmi les 1 550 patients traités par BRUKINSA, 61,3 % étaient âgés de 65 ans ou plus. L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou plus était légèrement plus élevée chez les patients âgés traités par zanubrutinib (60,3 % des patients âgés de ≥ 65 ans par rapport à 54,0 % des patients âgés de < 65 ans). Aucune différence cliniquement significative concernant la sécurité n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BRUKINSA chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

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 spécifique de BRUKINSA. Les patients présentant un surdosage doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, Code ATC : L01EL03.

Mécanisme d'action

Le zanubrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Le zanubrutinib forme une liaison covalente avec un résidu cystéine sur le site actif de la BTK, ce qui entraîne l'inhibition de son activité. La BTK est une molécule de signalisation du récepteur d'antigène des lymphocytes B (BCR) et des voies des récepteurs de cytokines. Dans les lymphocytes B, la signalisation de la BTK entraîne l'activation des voies nécessaires à la prolifération, la circulation, la chimiotaxie et l'adhérence des lymphocytes B.

Effets pharmacodynamiques

Occupation de la BTK dans les cellules mononucléées du sang périphérique et biopsies de ganglions lymphatiques

Le taux d'occupation médian de la BTK à l'état d'équilibre dans les cellules mononucléées du sang périphérique s'est maintenu à 100 % sur 24 heures à une dose quotidienne totale de 320 mg chez les patients atteints de tumeurs malignes impliquant les lymphocytes B. Le taux d'occupation médian de la BTK à l'état d'équilibre dans les ganglions lymphatiques variait de 94 % à 100 % suite à l'administration de la posologie recommandée.

Effet sur l'intervalle QT/QTc et électrophysiologie cardiaque

Aux doses recommandées (320 mg une fois par jour ou 160 mg deux fois par jour), aucun effet pertinent sur le plan clinique n'a été observé sur l'intervalle QTc. À une dose unique correspondant à 1,5 fois la dose maximale recommandée (480 mg), le zanubrutinib n'a pas allongé l'intervalle QT de façon pertinente sur le plan clinique (c.-à-d., ≥ 10 ms).

Efficacité et sécurité cliniques

Patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW)

La sécurité d'emploi et l'efficacité de BRUKINSA dans la MW ont été évaluées dans une étude randomisée, en ouvert, multicentrique comparant le zanubrutinib et l'ibrutinib (étude ASPEN) chez des patients qui étaient naïfs d'inhibiteurs de la BTK. Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 18 ans et présentaient un diagnostic clinique et histologique certain de MW en rechute/réfractaire ou naïfs de traitement et considérés inéligibles à une chimio-immunothérapie standard selon leur médecin traitant. Les patients devaient satisfaire à au moins un critère de traitement selon les critères du groupe de consensus du Septième atelier international sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWWM) et présenter une maladie mesurable, définie par un taux sérique d'IgM $> 0,5$ g/dl. Les patients porteurs de la mutation MYD88 (MYD88^{MUT}) ont été affectés à la cohorte 1 (N = 201) et ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir le zanubrutinib 160 mg deux fois par jour (bras A) ou l'ibrutinib 420 mg une fois par jour (bras B) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients porteurs du type sauvage de MYD88 (MYD88^{WT}) déterminé par séquençage génétique (dont la présence est estimée à environ 10 % des patients inclus), ont été inclus dans la cohorte 2 (N = 28) et ont reçu le zanubrutinib 160 mg deux fois par jour dans un troisième bras de l'étude non randomisé (bras C).

Dans la cohorte 1 (MYD88^{MUT}), l'âge médian était de 70 ans (étendue, 38 à 90 ans), 71 % et 60 % des patients traités par ibrutinib et zanubrutinib, respectivement, étaient âgés de > 65 ans, 33 % des patients du bras zanubrutinib et 22 % du bras ibrutinib étaient âgés de > 75 ans, 67 % étaient des hommes et 91 % étaient de type européen. À l'entrée dans l'étude, la valeur obtenue par les patients dans le système de score pronostique international (score IPSS), était élevée pour 44 % des patients dans le bras ibrutinib et 46 % des patients dans le bras zanubrutinib. Cent soixante-quatre patients présentaient une maladie en rechute ou réfractaire ; le nombre médian de traitements antérieurs était de 1 (étendue, 1 à 8).

La principale mesure de résultat était le taux de réponse complète (RC) ou de très bonne réponse partielle (TBRP), évalué par un comité d'examen indépendant (CEI) avec l'adaptation des critères de réponse mis à jour lors du sixième IWWM. Les critères secondaires d'évaluation pour la cohorte 1 comprenaient le taux de réponse majeure (TRM), la durée de réponse, le taux de RC ou de TBRP déterminé par l'investigateur, et la survie sans progression (SSP).

L'évaluation de la supériorité du critère d'évaluation principal du taux de TBRP ou de RC a nécessité l'évaluation du groupe d'analyse en rechute/réfractaire avant l'évaluation du groupe d'analyse ITT. La durée médiane du suivi était de 19,4 mois.

Chez les patients en rechute/réfractaires, 19,8 % et 28,9 % ont atteint une TBRP ou une RC dans les bras ibrutinib et zanubrutinib, respectivement. Le critère d'évaluation principal n'était pas significatif dans le groupe d'analyse en rechute/réfractaire (p bilatérale = 0,1160). Le tableau 4 résume les réponses évaluées par l'IRC pour les groupes d'analyse en rechute/réfractaire et ITT. Pour le zanubrutinib, les réponses ont été observées au sein des sous-groupes, notamment les patients MYD88^{WT} (Cohorte 2), dont la TBRP ou RC était de 26,9 % et le TRM de 50 %.

Tableau 4 : analyse de la réponse de la maladie selon un comité d'examen indépendant (étude ASPEN)

| Catégorie de réponse | En rechute/réfractaire | | ITT | |
|---|------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | Ibrutinib N = 81 | Zanubrutinib N = 83 | Ibrutinib N = 99 | Zanubrutinib N = 102 |
| Durée médiane du suivi, mois (plage) | 18,79 (0,5 ; 30,0) | 18,73 (0,4 ; 28,7) | 19,38 (0,5 ; 31,1) | 19,47 (0,4 ; 31,2) |
| RC | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| TBRP | 16 (19,8) | 24 (28,9) | 19 (19,2) | 29 (28,4) |
| RP | 49 (60,5) | 41 (49,4) | 58 (58,6) | 50 (49,0) |
| Taux de TBRP ou RC, n (%) | 16 (19,8) | 24 (28,9) | 19 (19,2) | 29 (28,4) |
| IC à 95 % ^a | (11,7 ; 30,1) | (19,5 ; 39,9) | (12,0 ; 28,3) | (19,9 ; 38,2) |
| Différence de risque (%) ^b | 10,7 | | 10,2 | |
| IC à 95 % ^a | (-2,5, 23,9) | | (-1,5, 22,0) | |
| valeur de p ^c | 0,1160 | | | |
| TRM (RP ou mieux), n (%) | 65 (80,2) | 65 (78,3) | 77 (77,8) | 79 (77,5) |
| IC à 95 % ^a | (69,9 ; 88,3) | (67,9 ; 86,6) | (68,3 ; 85,5) | (68,1 ; 85,1) |
| Différence de risque (%) ^b | -3,5 | | -0,5 | |
| IC à 95 % | (-16,0 ; 9,0) | | (-12,2 ; 11,1) | |
| Durée de la réponse majeure | | | | |
| Taux sans événement à 18 mois, % (IC à 95 % ^a) ^d | 85,6 (73,1 ; 92,6) | 87,0 (72,5 ; 94,1) | 87,9 (77,0 ; 93,8) | 85,2 (71,7 ; 92,6) |

Les pourcentages sont basés sur N.

^a Intervalle de confiance bilatéral à 95 % de Clopper-Pearson.

^b Différence de risque fréquent de Mantel-Haenszel avec l'intervalle de confiance à 95 % calculé en utilisant une approximation normale et erreur type de Sato stratifiée selon les facteurs de stratification de l'IRT (les strates CXCR4 de type sauvage et inconnu sont combinées) et la tranche d'âge (≤ 65 et > 65). L'ibrutinib est le bras de référence.

^c Basé sur un test CMH stratifié selon les facteurs de stratification de l'IRT (les strates CXCR4 de type sauvage et inconnu sont combinées) et la tranche d'âge (≤ 65 et > 65).

^d Les taux sans événement sont estimés par la méthode de Kaplan-Meier avec des IC à 95 % estimés à l'aide de la formule de Greenwood.

D'après une mise à jour de la date de clôture des données, le taux sans événement de la survie sans progression, d'après l'évaluation de l'investigateur, était de 77,6 % *versus* 84,9 % à 30 mois (ibrutinib *versus* zanubrutinib), avec un risque relatif global estimé de 0,734 (IC à 95 % : 0,380 ; 1,415).

Patients atteints de lymphome de la zone marginale (LZM)

L'efficacité du zanubrutinib a été évaluée dans le cadre d'un essai de phase 2 en ouvert, multicentrique et à bras unique, mené auprès de 68 patients atteints de LZM ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20. Vingt-six (38,2 %) patients présentaient un LZM extra-ganglionnaire, 26 (38,2 %) présentaient un LZM ganglionnaire, 12 (17,6 %) présentaient un LZM splénique et le sous-type n'était pas connu chez 4 patients (6 %). Le zanubrutinib a été administré par voie orale à raison d'une dose de 160 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'âge médian des patients était de 70 ans (tranche d'âge : 37 à 95) et 53 % étaient des hommes. Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 61,5 mois (plage : 2,0 à 353,6). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (plage : 1 à 6), dont 27,9 % de patients ayant eu au moins 3 lignes de traitement systémique ; 98,5 % (n = 67) des patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de rituximab et 85,3 % (n = 58) des patients avaient reçu un traitement antérieur à base d'agents alkylants ; 5,9 % (n = 4) avaient reçu une greffe de cellules souches antérieure. Soixante-trois (92,6 %) des patients avaient un indice de performance ECOG à la

référence de 0 ou 1. Vingt-deux (32,4 %) patients présentaient une maladie réfractaire à l'entrée dans l'étude.

La réponse tumorale était évaluée en fonction de la Classification de Lugano 2014, et le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse globale, évalué par un comité d'examen indépendant (CEI).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LZM selon le comité d'évaluation indépendant (CEI)

| | Étude BGB-3111-214 (N = 66)* |
|--|---|
| TRG (95% IC) | 68 % (55,6 - 79,1) |
| RC | 26 % |
| RP | 42 % |
| DR médiane en mois (IC à 95 %) | NE (25,0, NE) |
| Taux sans événement ^b pour la DR à 24 mois, % (IC à 95 %) | 72,9 (54,4, 84,9) |
| Suivi médian dans l'étude en mois (min, max) | 28,04 (1,64, 32,89) |

a Deux patients de l'étude BGB-3111-214 n'étaient pas évaluables pour l'efficacité en raison de la confirmation par le laboratoire central de la transformation du LZM en lymphome diffus à grandes cellules B.

b Les taux sans événement ont été estimés par la méthode Kaplan-Meier avec des IC à 95 % estimés à l'aide de la formule de Greenwood.

TRG : taux de réponse globale ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; DR : durée de la réponse ; IC : indice de confiance ; NE : non estimable

Dans l'étude BGB-3111-214, le délai médian jusqu'à la réponse était de 2,79 mois (plage : 1,7 à 11,1 mois). Après une durée de suivi médiane dans l'étude de 28,04 mois (plage : 1,64 à 32,89 mois) la durée de la réponse (DR) médiane évaluée par le CEI n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 25,0 mois à NE) et un total de 72,9 % (IC à 95 % : 54,4 à 84,9) des répondeurs a été estimé sans événement à 24 mois après la réponse initiale.

Les taux de réponse globale observés étaient similaires entre les trois différents sous-types de LZM (extra-ganglionnaire, ganglionnaire et splénique).

Patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

L'efficacité de BRUKINSA chez des patients atteints de LLC a été évaluée dans deux essais randomisés contrôlés.

BGB-3111-304 : étude internationale de phase III, en ouvert, randomisée, portant sur le zanubrutinib comparé à la bendamustine plus rituximab (BR) chez des patients atteints de LLC naïfs de traitement.

BGB-3111-304 est un essai de phase III multicentrique, randomisé, en ouvert, avec contrôle actif portant sur le zanubrutinib en monothérapie et la bendamustine en association avec le rituximab chez 479 patients atteints de LLC naïfs de traitement, sans délétion 17p (del(17p)) (bras A et B ; Cohorte 1). Le bras C de BGB-3111-304 (Cohorte 2) est un essai multicentrique à bras unique portant sur une monothérapie de zanubrutinib chez 110 patients atteints de LLC naïfs de traitement et présentant une del(17p) confirmée centralement.

Les deux cohortes ont recruté des patients âgés de 65 ans ou plus ainsi que des patients âgés de 18 à 65 ans, n'étant pas en mesure de recevoir une chimio-immunothérapie par fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (FCR).

Les caractéristiques démographiques et de référence étaient globalement équilibrées entre le bras A (zanubrutinib) et le bras B (BR) de la Cohorte 1. Dans les deux bras, l'âge médian était de 70,0 ans, avec une proportion légèrement supérieure de patients âgés de ≥ 75 ans (26,1 %) dans le bras A comparativement au bras B (22,3 %) et une proportion légèrement inférieure de patients âgés de 65-75 ans (55,2 %) dans le bras A comparativement au bras B (58,4 %). Dans la Cohorte 1, 92,7 % des patients avaient un indice de performance ECOG à la référence de 0 ou 1 (93,7 % dans le bras A et

91,6 % dans le bras B). Dans la Cohorte 2 (bras C zanubrutinib), 87,3 % des patients avaient un indice de performance ECOG à la référence de 0 ou 1.

Les caractéristiques démographiques et de référence étaient également généralement similaires entre le bras A (zanubrutinib) dans la Cohorte 1 et le bras C (zanubrutinib) dans la Cohorte 2.

Dans la Cohorte 1, la randomisation était stratifiée selon l'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans), le stade de Binet (C versus A ou B), le statut mutationnel (muté vs non muté) des régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (immunoglobulin variable region heavy chain, IGHV) et la région géographique (Amérique du Nord versus Europe versus Asie Pacifique). Un total de 479 patients a été randomisé (population d'analyse en intention de traiter [ITT]), 241 pour recevoir le zanubrutinib en monothérapie continue et 238 pour recevoir 6 cycles de traitement par bendamustine et rituximab (BR).

Dans la Cohorte 1, les patients dans le bras A zanubrutinib ont reçu 160 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Dans le bras B, les patients ont reçu la bendamustine à une dose de 90 mg/m²/jour les 2 premiers jours de chaque cycle pendant 6 cycles et le rituximab à une dose de 375 mg/m² pendant le Cycle 1, et à une dose de 500 mg/m² pendant les Cycles 2 à 6. Chaque cycle de traitement comprenait environ 28 jours. Dans la Cohorte 2 (bras C), les patients ont reçu le zanubrutinib 160 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Pour la Cohorte 1, le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), évaluée par un comité d'évaluation central indépendant (CEI). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse global (TRG), basé sur l'évaluation du CEI.

Dans la Cohorte 1, la durée médiane du suivi pour la SSP était de 25,0 mois (intervalle : 0,0 à 41,4). Le taux de SSP à 24 mois était de 85,5 % (IC à 95 % : 80,1, 89,6) pour le zanubrutinib et de 69,5 % (IC à 95 % : 62,4, 75,5) pour BR. Dans la Cohorte 2, la durée médiane du suivi pour la SSP était de 27,9 mois (intervalle : 1,0 à 38,8) et le taux de SSP à 24 mois était de 88,9 % (IC à 95 % : 81,3, 93,6). Le TRG évalué par le CEI dans la Cohorte 2 était de 90,0 % (IC à 95 % : 82,8, 94,9). Le délai médian jusqu'à une réponse partielle ou supérieure évaluée par le CEI était de 2,89 mois (intervalle : 1,8, 14,2) et de 2,86 mois (intervalle : 1,9, 13,9) dans le bras zanubrutinib de la Cohorte 1 et de la Cohorte 2, respectivement.

Les résultats d'efficacité pour la Cohorte 1 sont présentés dans le Tableau 6. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP pour les deux bras de la Cohorte 1 sont présentées dans la Figure 1.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité dans l'étude BGB-3111-304Error! No document variable supplied.

| Critère d'évaluation | Cohorte 1* Patients sans Del(17p) | |
|--|---|--|
| | Zanubrutinib (N = 241) | Bendamustine + Rituximab (N = 238) |
| Survie sans progression † | | |
| Nombre d'événements, n (%) | 36 (14,9) | 71 (29,8) |
| Progression de la maladie, n (%) | 27 (11,2) | 59 (24,8) |
| Décès, n (%) | 9 (3,7) | 12 (5,0) |
| Médiane (IC à 95 %), mois ^a | NE (NE, NE) | 33,7 (28,1, NE) |
| Ratio de risque (IC à 95 %) ^b | 0,42 (0,28, 0,63) | |
| Valeur p ^c | <0,0001 | |
| Taux de réponse global † % (95% CI) | 94,6 % (91,0, 97,1) | 85,3 % (80,1, 89,5) |

Taux de réponse globale : RC+RCi+RPn+RP+RP-L, RC : réponse complète, RCi : réponse complète avec récupération hématopoïétique incomplète, RPn : réponse partielle nodulaire, RP : réponse partielle, RP-L : réponse partielle avec lymphocytome, IC : intervalle de confiance, NE : non estimable, la durée médiane du suivi pour la SSP était de 25,0 mois (IC à 95 % : 24,6, 25,2).

* Population d'analyse en ITT

† Évalué par un comité d'évaluation central indépendant.

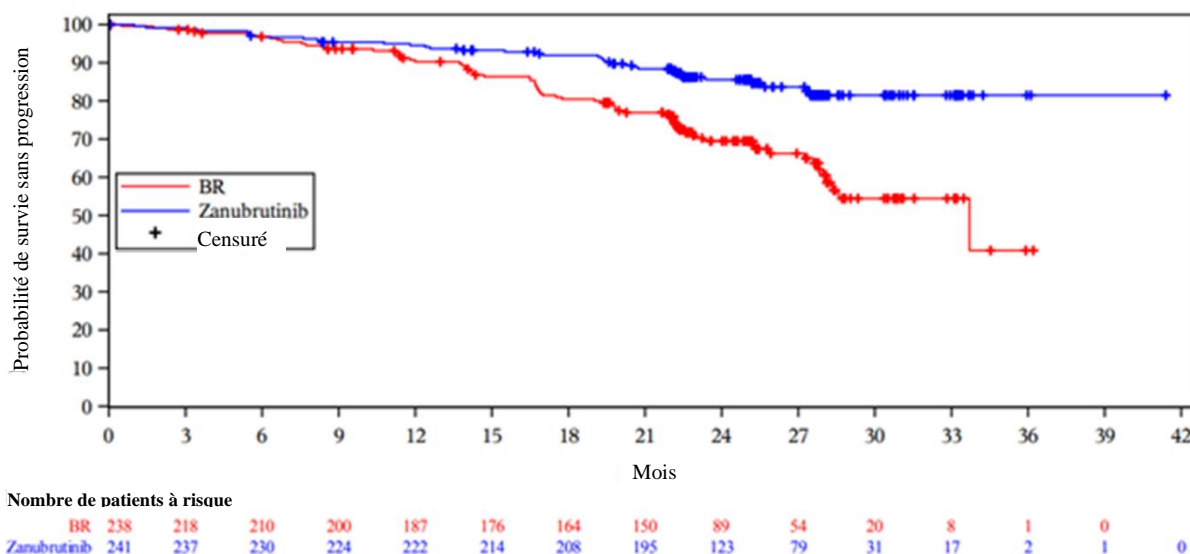
a Basé sur une estimation Kaplan-Meier.

b Basé sur un modèle de régression de Cox stratifié avec bendamustine + rituximab comme groupe de référence.

c Basé sur un test log-rank stratifié.

Lors d'une analyse ad hoc mise à jour avec un suivi médian de 33,5 mois pour la SSP, l'investigateur a déterminé que la SSP reste cohérente avec celle de l'analyse primaire avec un RR de 0,33 (IC à 95 % : 0,22 à 0,48, p descriptif < 0,0001) dans le bras zanubrutinib par rapport au bras BR. La SSP médiane n'a pas été atteinte dans le bras zanubrutinib et était de 39,2 mois dans le bras BR. À 36 mois après la randomisation, 83,6 % des patients traités par zanubrutinib et 55,1 % des patients traités par BR ont été estimés comme étant sans progression et en vie. Avec un suivi médian de 35,8 mois, la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux bras, l'estimation du taux de SG à 36 mois était de 90,9 % (IC à 95 % : 86,3 à 94,0) dans le bras zanubrutinib et de 89,5 % (IC à 95 % : 84,2 à 93,1) dans le bras BR, respectivement.

Figure 1: Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par le CEI dans la Cohorte 1 de l'étude BGB-3111-304 (population en ITT) Error! No document variable supplied.



BGB-3111-305 : étude de phase III, randomisée portant sur le zanubrutinib comparé à l'ibrutinib chez des patients atteints de LLC en rechute/réfractaire (R/R)

BGB-3111-305 est un essai de Phase III, randomisé, multicentrique, en ouvert avec contrôle actif. Celui-ci a recruté 652 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire après au moins un traitement systémique antérieur. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit le zanubrutinib 160 mg par voie orale deux fois par jour, soit l'ibrutinib 420 mg par voie orale une fois par jour, poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La randomisation était stratifiée selon l'âge (< 65 ans versus ≥ 65 ans), la région géographique (Chine versus hors Chine), le statut réfractaire (oui ou non) et le statut mutationnel de del(17p)/TP53 (présent ou absent).

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à la référence étaient généralement équilibrées entre les différents bras de traitement de la population d'analyse en ITT ainsi que chez les 415 premiers patients randomisés.

Dans la population d'analyse en ITT, l'âge médian était de 67,0 ans dans le bras zanubrutinib et de 68,0 ans dans le bras ibrutinib. La majorité des patients dans les deux bras avait un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (97,9 % dans le bras zanubrutinib ; 96,0 % dans le bras ibrutinib). Des données démographiques et caractéristiques de référence similaires ont été observées chez les 415 premiers patients randomisés. Le nombre médian de lignes de traitement systémique antérieures était de 1,0 dans le bras zanubrutinib (intervalle, 1 à 6) et de 1,0 dans le bras ibrutinib (intervalle, 1 à 8) dans la population d'analyse en ITT ainsi que chez les 415 premiers patients randomisés.

Les patients précédemment traités par un inhibiteur de BTK ont été exclus de l'étude 305 et des données limitées sont disponibles pour le zanubrutinib après un traitement antérieur par inhibiteur de BCL-2.

Sur un total de 652 patients, 327 ont été affectés au zanubrutinib en monothérapie, 325 à l'ibrutinib en monothérapie. L'évaluation de l'efficacité s'appuie sur l'analyse intermédiaire pré-spécifiée des 415 premiers patients randomisés de la population en ITT. Sur ceux-ci, 207 ont été randomisés pour recevoir le zanubrutinib en monothérapie, et 208 l'ibrutinib en monothérapie. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 7.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale (TRG, défini comme une réponse partielle ou meilleure).

À l'analyse intermédiaire préétablie du TRG chez les 415 premiers patients randomisés, le zanubrutinib a démontré une non-infériorité (valeur unilatérale de $p < 0,0001$) et une supériorité (valeur bilatérale de $p = 0,0006$) par rapport à l'ibrutinib en ce qui concerne le TRG, critère

d'évaluation principal spécifié dans le protocole, évalué par l'investigateur. La réponse telle que déterminée par le CEI a également démontré une non-infériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib (valeur unilatérale de $p < 0,0001$). À l'analyse finale du TRG, le TRG évalué par l'investigateur continue d'être supérieur (79,5 % versus 71,1 %) dans le bras zanubrutinib comparé au bras ibrutinib (valeur descriptive de $p = 0,0133$) ; le TRG déterminé par le CEI était également significativement supérieur dans le bras zanubrutinib comparativement au bras ibrutinib, démontrant une supériorité (80,4 % versus 72,9 %, respectivement ; valeur bilatérale de $p = 0,0264$).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité dans l'étude BGB-3111-305 (Analyse intermédiaire pré-spécifiée des 415 premiers patients randomisés) selon l'évaluation de l'investigateur (critère d'évaluation principal défini dans le protocole) et du CEI

| Critère d'évaluation | Évalué par l'investigateur (critère d'évaluation principal défini dans le protocole) | | Évalué par le CEI | |
|--|--|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| | Zanubrutinib (N = 207) | Ibrutinib (N = 208) | Zanubrutinib (N = 207) | Ibrutinib (N = 208) |
| Taux de réponse globale [§] n (%) (IC à 95 %) | 162 (78,3) (72,0, 83,7) | 130 (62,5) (55,5, 69,1) | 153 (76,3) (69,9, 81,9) | 134 (64,4) (57,5, 70,9) |
| Taux de réponse ^a (IC à 95 %) | 1,25 (1,10, 1,41) | | 1,17 (1,04, 1,33) | |
| Non-infériorité ^b | Valeur unilatérale de $p < 0,0001$ | | Valeur unilatérale de $p < 0,0001$ | |
| Supériorité ^c | Valeur bilatérale de $p 0,0006$ | | Valeur bilatérale de $p 0,0121$ | |
| Durée de la réponse ^d : taux sans événement à 12 mois, % (IC à 95 %) | 89,8 (78,1, 95,4) | 77,9 (64,7, 86,7) | 90,3 (82,3, 94,8) | 78,0 (66,1, 86,2) |

Taux de réponse globale : RC + RCi + RPn + RP, RC : réponse complète, RCi : réponse complète avec récupération hématopoïétique incomplète, RPn : réponse partielle nodulaire, RP : réponse partielle, IC : intervalle de confiance
La durée médiane de la réponse telle qu'évaluée par l'investigateur n'a pas été atteinte dans le bras zanubrutinib lors de l'analyse intermédiaire, la durée médiane du suivi dans l'étude était de 15,31 mois (intervalle : 0,1, 23,1) dans le bras zanubrutinib et de 15,43 mois (intervalle : 0,1, 26,0) dans le bras ibrutinib.

[§] L'évaluation de l'hypothèse de non-infériorité du TRG lors de l'analyse intermédiaire est basée sur les 415 premiers patients randomisés uniquement avec un niveau de signification unilatéral de 0,005.

^a Ratio de réponse : ratio estimé du taux de réponse globale dans le bras zanubrutinib divisé par celui du bras ibrutinib.

^b Test stratifié selon un taux de réponse nul de 0,8558.

^c Test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

^d Estimation Kaplan-Meier.

Le délai médian jusqu'à la réponse, tel qu'évalué par l'investigateur lors de l'analyse intermédiaire du TRG chez les 415 premiers patients randomisés était de 5,59 mois (intervalle : 2,7, 14,1) dans le bras zanubrutinib et de 5,65 mois (intervalle : 2,8, 16,7) dans le bras ibrutinib. Les résultats évalués par le CEI étaient cohérents (5,55 mois vs. 5,63 mois dans les bras zanubrutinib et ibrutinib respectivement). Lors de l'analyse finale du TRG chez la totalité des 652 patients randomisés, le délai médian jusqu'à la réponse est demeuré inchangé (5,59 mois vs. 5,65 mois, selon l'évaluation de l'investigateur et 5,52 mois vs. 5,62 mois selon l'évaluation du CEI dans les bras zanubrutinib et ibrutinib respectivement).

Chez les patients porteurs de la mutation del(17p) parmi les 415 premiers patients randomisés, le TRG évalué par l'investigateur était de 83,3 % (IC à 95 % 62,5, 95,3 ; 20 patients sur 24) dans le bras zanubrutinib et de 53,8 % (IC à 95 % 33,4, 73,4 ; 14 patients sur 26) dans le bras ibrutinib. D'après l'évaluation du CEI, le TRG était de 79,2 % (IC à 95 % 57,8, 92,9 ; 19 patients sur 24) dans le bras zanubrutinib et de 61,5 % (IC à 95 % 40,6, 79,8 ; 16 patients sur 26) dans le bras ibrutinib group. Lors de l'analyse finale du TRG chez la totalité des 652 patients randomisés, le TRG évalué par l'investigateur était de 86,7 % (IC à 95 % 73,2, 94,9 ; 39 patients sur 45 porteurs de la mutation del(17p)) dans le bras zanubrutinib et de 56,0 % (IC à 95 % 41,3, 70,0 ; 28 patients sur 50 porteurs de la mutation del(17p)) dans le bras ibrutinib. D'après l'évaluation du CEI, le TRG était de 86,7 % (IC à

95 % 73,2, 94,9 ; 39 patients sur 45 porteurs de la mutation del(17p)) dans le bras zanubrutinib et de 64,0 % (IC à 95 % 49,2, 77,1 ; 32 patients sur 50 porteurs de la mutation del(17p)) dans le bras ibrutinib.

Pour la SSP chez la totalité des 652 patients inclus, au moment de l'analyse intermédiaire du TRG, les taux sans événement à 12 mois évalués par l'investigateur étaient de 93,3 % (IC à 95 %, 89,3, 95,9) pour le bras zanubrutinib et de 83,1 % (IC à 95 %, 77,3, 87,6) pour le bras ibrutinib ; les taux sans événement à 12 mois évalués par le CEI étaient de 90,4 % (IC à 95 %, 85,7, 93,6) pour le bras zanubrutinib et de 81,7 % (IC à 95 %, 75,8, 86,4) pour le bras ibrutinib. Avec une durée de suivi médiane dans l'étude de 24,3 mois (intervalle : 0,1, 34,1) dans le bras zanubrutinib et de 23,8 mois (intervalle : 0,1, 37,0) dans le bras ibrutinib lors de l'analyse finale du TRG, les taux sans événement à 24 mois évalués par l'investigateur étaient de 78,4 % (IC à 95 %, 72,3, 83,4) pour le bras zanubrutinib et de 63,6 % (IC à 95 %, 56,5, 69,8) pour le bras ibrutinib, et les taux sans événement à 24 mois évalués par le CEI étaient de 77,4 % (IC à 95 %, 71,2, 82,4) pour le bras zanubrutinib et de 65,8 % (IC à 95 %, 58,9, 71,9) pour le bras ibrutinib.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BRUKINSA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du lymphome lymphoplasmocytaire et pour le traitement des néoplasmes à lymphocytes B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La concentration plasmatique maximale en zanubrutinib (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de concentration plasmatique en médicament au fil du temps augmentent proportionnellement sur l'intervalle de dose de 40 mg à 320 mg (0,13 à 1 fois la dose quotidienne totale recommandée). Une accumulation systémique limitée de zanubrutinib a été observée après une administration répétée pendant une semaine.

La moyenne géométrique (% CV) de l'ASC quotidienne à l'état d'équilibre du zanubrutinib est de 2 099 (42 %) ng·h/ml après l'administration de 160 mg deux fois par jour et de 1 917 (59 %) ng·h/ml après l'administration de 320 mg une fois par jour. La moyenne géométrique (% CV) de la C_{max} à l'état d'équilibre du zanubrutinib est de 299 (56 %) ng/ml après l'administration de 160 mg deux fois par jour et de 533 (55 %) ng/ml après l'administration de 320 mg une fois par jour.

Absorption

La t_{max} médiane du zanubrutinib est de 2 heures. Aucune différence cliniquement significative de l'ASC ou de la C_{max} du zanubrutinib n'a été observée après l'administration d'un repas riche en matières grasses (environ 1 000 calories avec 50 % de la teneur totale en calories provenant des graisses) chez des sujets en bonne santé.

Distribution

La moyenne géométrique (% CV) du volume de distribution apparente à l'état d'équilibre du zanubrutinib pendant la phase terminale (V_z/F) était de 522 litres (71 %). La liaison du zanubrutinib aux protéines plasmatiques représente environ 94 % et le rapport sang/plasma était compris entre 0,7 et 0,8.

Métabolisme

Le zanubrutinib est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 3A.

Élimination

La demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) du zanubrutinib est d'environ 2 à 4 heures après une dose orale unique de 160 mg ou 320 mg de zanubrutinib. La moyenne géométrique (% CV) de la clairance orale apparente (CL/F) du zanubrutinib pendant la phase terminale était de 128 (61 %) l/heure. Après une dose unique de 320 mg de zanubrutinib radiomarqué administrée à des sujets en bonne santé, environ 87 % de la dose a été retrouvée dans les selles (38 % sous forme inchangée) et 8 % dans l'urine (moins de 1 % sous forme inchangée).

Populations particulières

Personnes âgées

L'âge (19 à 90 ans, âge moyen 65 ans \pm 12,5) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du zanubrutinib d'après une analyse PK de population (N = 1 291).

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée sur le zanubrutinib chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Sexe

Le sexe (872 hommes et 419 femmes) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du zanubrutinib d'après une analyse PK de population.

Origine ethnique

L'origine ethnique (964 Blancs, 237 Asiatiques, 30 Noirs et 25 classifiés comme autres) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du zanubrutinib d'après une analyse PK de population.

Poids corporel

Le poids corporel (36 à 149 kg, poids moyen 76,5 kg \pm 16,9) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du zanubrutinib d'après une analyse PK de population (N = 1 291).

Insuffisance rénale

Le zanubrutinib fait l'objet d'une élimination rénale minimale. D'après l'analyse PK de population, l'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] \geq 30 ml/min, estimée par l'équation de Cockcroft-Gault) n'a eu aucune influence sur l'exposition au zanubrutinib. L'analyse a été basée sur 362 patients ayant une fonction rénale normale, 523 patients ayant une insuffisance rénale légère, 303 ayant une insuffisance rénale modérée, 11 ayant une insuffisance rénale sévère, et un patient avec une IRCT. Les effets de l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et de la dialyse sur la pharmacocinétique du zanubrutinib est inconnu.

Insuffisance hépatique

L'ASC totale du zanubrutinib a augmenté de 11 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), de 21 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et de 60 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. L'ASC non liée du zanubrutinib a augmenté de 23 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), de 43 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et de 194 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-

Pugh) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Une corrélation significative a été observée entre le score Child-Pugh, l'albumine à la référence, la bilirubine sérique à la référence et le temps de prothrombine à la référence, et l'ASC du zanubrutinib non lié.

Études *in vitro*

Enzymes CYP

Le zanubrutinib est un inducteur faible du CYP2B6 et du CYP2C8. Le zanubrutinib n'est pas un inducteur du CYP1A2.

Co-administration avec les substrats/inhibiteurs de transport

Le zanubrutinib est vraisemblablement un substrat de la P-gp. Le zanubrutinib n'est ni un substrat ni un inhibiteur de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ou OAIP1B3.

Interactions pharmacodynamiques

Une étude *in vitro* a montré que l'interaction pharmacodynamique potentielle entre le zanubrutinib et le rituximab est faible et que le zanubrutinib est peu susceptible d'interférer avec l'effet ADCC induit par l'anticorps anti-CD20.

Des études *in vitro*, *ex vivo* et chez l'animal ont montré que le zanubrutinib n'a pas d'effet ou a un effet minimal sur l'activation des plaquettes, l'expression des glycoprotéines et la formation de thrombus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Les profils de toxicité générale du zanubrutinib ont été caractérisés par voie orale chez des rats Sprague-Dawley pour un traitement de maximum 6 mois et chez des chiens beagle pour un traitement de maximum 9 mois.

Au cours d'études à doses répétées chez des rats sous traitement pendant une période allant jusqu'à 6 mois, une mortalité liée au produit expérimental a été relevée à la dose de 1 000 mg/kg/jour (81 x l'ASC clinique), associée à des découvertes histopathologiques au niveau du tractus gastro-intestinal. D'autres découvertes ont été relevées essentiellement au niveau du pancréas (atrophie, fibroplasie, hémorragie et/ou infiltration de cellules inflammatoires) à des doses \geq 30 mg/kg/jour (3 x l'ASC clinique), de la peau située autour du nez/de la bouche/des yeux (infiltration de cellules inflammatoires, érosion/ulcère) à partir de 300 mg/kg/jour (16 x l'ASC clinique) et du poumon (présence de macrophages dans les alvéoles) à une dose de 300 mg/kg/jour. Après un rétablissement de 6 semaines, toutes ces découvertes étaient complètement ou partiellement résolues, sauf les découvertes pancréatiques, jugées non pertinentes sur le plan clinique.

Au cours d'études à doses répétées chez des chiens sous traitement pendant une période allant jusqu'à 9 mois, des découvertes cliniques liées au produit expérimental ont été relevées essentiellement au niveau du tractus gastro-intestinal (selles molles/aqueuses/mucoïdes), de la peau (rash, décoloration rouge et épaissement/desquamation), des ganglions lymphatiques mésentériques, mandibulaires et intestinaux ainsi que de la rate (déplétion lymphoïde et érythrophagocytose) à des doses allant de 10 mg/kg/jour (3 x l'ASC clinique) à 100 mg/kg/jour (18 x l'ASC clinique). Après un rétablissement de 6 semaines, toutes ces découvertes étaient complètement ou partiellement résolues.

Carcinogénicité/génotoxicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec le zanubrutinib.

Le zanubrutinib ne s'est pas révélé mutagène dans un essai de mutagénicité bactérienne (test d'Ames), ni clastogène dans un essai d'aberration chromosomique réalisé sur des cellules mammifères (cellules

ovariennes de hamster chinois, CHO). Il ne s'est pas non plus révélé clastogène dans un test *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse chez le rat.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Une étude combinée de fertilités masculine et féminine et de développement embryonnaire précoce a été menée chez des rats à des doses orales du zanubrutinib de 30, 100 et 300 mg/kg/jour. Aucun effet sur les fertilités masculine et féminine n'a été rapporté, mais la dose testée la plus élevée, des anomalies morphologiques de sperme et une augmentation de la perte après implantation ont été relevées. La dose de 100 mg/kg/jour est environ 13 fois plus élevée que l'exposition thérapeutique humaine.

Des études de toxicité sur le développement embryo-foetal ont été menées chez le rat et le lapin. Du zanubrutinib a été administré par voie orale à des rates gravides pendant la période de l'organogenèse à des doses de 30, 75 et 150 mg/kg/jour. Des malformations cardiaques (cœurs à 2 ou 3 cavités avec une incidence de 0,3 % à 1,5 %) ont été observées à tous les niveaux de dose en l'absence de toxicité maternelle. La dose de 30 mg/kg/jour est supérieure d'environ 5 fois à l'exposition thérapeutique humaine.

L'administration de zanubrutinib à des lapines gravides pendant la période de l'organogenèse à 30, 70 et 150 mg/kg/jour a entraîné une perte après implantation à la dose la plus élevée. La dose de 70 mg/kg est supérieure d'environ 25 fois à l'exposition thérapeutique humaine et est associée à une toxicité maternelle.

Dans une étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal, du zanubrutinib a été administré par voie orale à des rats à des doses de 30, 75 et 150 mg/kg/jour entre l'implantation et le sevrage. La progéniture des groupes à doses moyenne et élevée présentait un poids corporel réduit avant le sevrage, et tous les groupes de dose ont développé des anomalies oculaires (par exemple, cataracte, yeux saillants). La dose de 30 mg/kg/jour est supérieure d'environ 5 fois à l'exposition thérapeutique humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu d'une gélule

Cellulose microcristalline
Croscarmellose de sodium
Laurylsulfate de sodium (E487)
Silice, colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enveloppe des gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

Résine gomme-laque (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD avec bouchon en polypropylène doté d'une sécurité enfant. Chaque flacon contient 120 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

BeiGene Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande
Tél. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

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

EU/1/21/1576/001

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

22 novembre 2021

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. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath,
K32 YD60
Irlande

BeiGene Germany GmbH
Georges-Köhler-Str. 2, 79539 Lörrach
Allemagne

BeiGene Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104, 1118 CL Schiphol, Pays-Bas

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 de l'Agence européenne des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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.

De plus, 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 réduction du risque) est franchie.

- **Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| Description | Date |
|--|-------------|
| Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin de mieux confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du zanubrutinib chez les patients atteints de LZM récidivant/réfractaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmettra le rapport d'étude final de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : étude BGB-3111-308 : une étude de phase 3, randomisée, mondiale, multicentrique en ouvert, portant sur le zanubrutinib plus rituximab versus lénalidomide plus rituximab chez des patients atteints de lymphome de la zone marginale récidivant/réfractaire (NCT05100862). | T4 2028 |

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BRUKINSA 80 mg gélules
zanubrutinib

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

Chaque gélule contient 80 mg de zanubrutinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules
120 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
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

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

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

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Irlande
Tél. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

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

EU/1/21/1576/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BRUKINSA

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BRUKINSA 80 mg gélules
zanubrutinib

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

Chaque gélule contient 80 mg de zanubrutinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules
120 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
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

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

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

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Irlande

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

EU/1/21/1576/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

BRUKINSA 80 mg gélules zanubrutinib

▼ 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 de prendre 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 que BRUKINSA et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre BRUKINSA ?
3. Comment prendre BRUKINSA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver BRUKINSA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BRUKINSA et dans quels cas est-il utilisé ?

BRUKINSA est un médicament contre le cancer qui contient la substance active zanubrutinib. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéine kinase. Ce médicament agit en bloquant la tyrosine kinase de Bruton, une protéine de l'organisme qui aide les cellules cancéreuses à se développer et à survivre. En bloquant cette protéine, BRUKINSA diminue le nombre des cellules cancéreuses et ralentit le progrès du cancer.

BRUKINSA est utilisé pour traiter la macroglobulinémie de Waldenström (également appelée lymphome lymphoplasmocytaire), un cancer touchant un type de globules blancs dénommé lymphocytes B, qui fabriquent une quantité trop importante d'une protéine appelée IgM.

Ce médicament est utilisé lorsque la maladie a récidivé ou que le traitement n'a pas été efficace ou chez les patients pour lesquels une chimiothérapie administrée conjointement avec un anticorps n'est pas recommandée.

BRUKINSA est également utilisé pour traiter le lymphome de la zone marginale. Il s'agit d'un type de cancer qui touche également les lymphocytes B ou cellules B. Dans le cas du lymphome de la zone marginale, les cellules B anormales se multiplient trop rapidement et ont une durée de vie trop longue. Cela peut entraîner l'élargissement d'organes qui font partie des défenses naturelles du corps, tels que les ganglions lymphatiques et la rate. Les cellules B anormales peuvent également toucher divers organes, tels que l'estomac, les glandes salivaires, la thyroïde, les yeux, les poumons, la moelle osseuse et le sang. Les patients peuvent présenter de la fièvre, une perte de poids, de la fatigue et des sueurs nocturnes, mais également des symptômes qui dépendent de l'endroit où se développe le lymphome. Ce médicament est utilisé lorsque la maladie a récidivé ou que le traitement n'a pas été efficace.

BRUKINSA est également utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC), un autre type de cancer affectant les lymphocytes B qui atteint les ganglions lymphatiques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre BRUKINSA ?

Ne prenez jamais BRUKINSA

si vous êtes allergique au zanubrutinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre BRUKINSA :

- si vous avez déjà présenté des hématomes ou des saignements inhabituels ou si vous prenez des médicaments ou des compléments qui augmentent le risque de saignement (voir la rubrique « **Autres médicaments et BRUKINSA** »). Si vous avez fait récemment l'objet d'une intervention chirurgicale ou prévoyez une intervention chirurgicale, votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre BRUKINSA pendant une courte durée (3 à 7 jours) avant et après l'intervention chirurgicale ou l'acte dentaire
- si vous avez un rythme cardiaque irrégulier ou des antécédents de rythme cardiaque irrégulier ou d'insuffisance cardiaque sévère, ou si vous présentez l'un des symptômes suivants : essoufflement, faiblesse, vertiges, étourdissements, évanouissement ou quasi-évanouissement, douleur thoracique ou jambes gonflées
- si vous avez été informé(e) que vous présentez un risque élevé d'infections. Vous pourriez avoir des infections virales, bactériennes ou fongiques pendant le traitement par BRUKINSA, avec les symptômes possibles suivants : fièvre, frissons, faiblesse, confusion, douleurs corporelles, symptômes du rhume ou grippaux, sensation de fatigue ou d'essoufflement, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse).
- si vous avez déjà eu ou pourriez avoir une hépatite B. La raison en est que BRUKINSA pourrait entraîner la réactivation de l'hépatite B. Les patients seront surveillés attentivement par leur médecin pour déceler d'éventuels signes de cette infection avant d'instaurer le traitement
- si vous avez des problèmes de foie ou de reins
- si vous avez récemment fait l'objet d'une intervention chirurgicale, surtout si celle-ci pourrait affecter l'absorption des aliments ou des médicaments par votre estomac ou vos intestins
- si vous avez récemment présenté un faible nombre de globules rouges, de cellules luttant contre les infections ou des plaquettes dans votre sang
- si vous avez présenté d'autres carcinomes par le passé, notamment un cancer de la peau (par exemple, carcinome basocellulaire ou carcinome épidermoïde). Veuillez utiliser une protection solaire.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Examens et bilans réalisés avant et pendant le traitement

Les examens de laboratoire peuvent montrer une lymphocytose, une augmentation du nombre de globules blancs (lymphocytes) dans le sang au cours des premières semaines de traitement. Ce phénomène est connu et peut durer quelques mois. Cela ne signifie pas nécessairement que votre cancer du sang s'aggrave. Votre médecin contrôlera votre numération sanguine avant et pendant le traitement et dans de rares cas, il pourra vous administrer un autre médicament. Discutez avec votre médecin de ce que signifient les résultats de vos examens.

Syndrome de lyse tumorale (SLT) : des niveaux inhabituels de substances chimiques dans le sang provoqués par la décomposition rapide des cellules cancéreuses sont survenus pendant le traitement du cancer et parfois même sans traitement. Cela pourrait entraîner des changements de la fonction rénale, des anomalies des battements cardiaques ou des convulsions. Votre médecin ou un autre professionnel de santé pourrait effectuer des examens sanguins afin de vérifier la présence éventuelle d'un SLT.

Enfants et adolescents

BRUKINSA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents car son efficacité est peu probable.

Autres médicaments et BRUKINSA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, les médicaments et les compléments alimentaires à base de plantes. En effet, BRUKINSA peut affecter le mode d'action de médicaments. De même, certains médicaments peuvent affecter le mode d'action de BRUKINSA.

BRUKINSA peut vous faire saigner plus facilement. Cela signifie que vous devez informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui augmentent votre risque de saignement. Ceux-ci comprennent des médicaments tels que :

- l'acide acétylsalicylique (aspirine) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène et le naproxène,
- les anticoagulants comme la warfarine, l'héparine et d'autres médicaments pour traiter ou prévenir les caillots de sang,
- les compléments qui peuvent augmenter votre risque de saignement tels que l'huile de poisson, la vitamine E ou les graines de lin.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre BRUKINSA.

Informez votre médecin si vous prenez tout autre médicament – La prise de BRUKINSA en même temps que l'un des médicaments suivants peut influencer sur les effets de BRUKINSA ou d'autres médicaments :

- antibiotiques pour traiter des infections bactériennes – ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, nafcilline ou rifampicine
- médicaments contre les infections fongiques – fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole
- médicaments contre une infection par le VIH – éfavirenz, étravirine, indinavir, lopinavir, ritonavir, télaprévir
- médicaments pour prévenir les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie – aprepitant
- médicaments pour la dépression – fluvoxamine, millepertuis
- médicaments dits inhibiteurs de kinase pour le traitement d'autres cancers – imatinib
- médicaments contre la tension artérielle élevée ou les douleurs thoraciques – bosentan, diltiazem, vérapamil
- médicaments pour le cœur/antiarythmiques – digoxine, dronédarone, quinidine
- médicaments pour prévenir les convulsions, traiter l'épilepsie ou traiter les affections douloureuses du visage dites névralgies du trijumeau – carbamazépine, méphénytoïne, phénytoïne
- médicaments contre les migraines et les algies vasculaires de la face – dihydroergotamine, ergotamine
- médicament contre une extrême somnolence et d'autres problèmes du sommeil – modafinil
- médicaments contre la psychose et le syndrome de Gilles de la Tourette – pimozide
- médicaments pour anesthésie – alfentanil, fentanyl
- médicaments dits agents immunosuppresseurs – ciclosporine, sirolimus, tacrolimus

BRUKINSA avec des aliments

Il convient de faire preuve de prudence lors de la consommation approximativement simultanée de BRUKINSA et de pamplemousse ou d'orange amère (orange de Séville). Ils peuvent en effet augmenter la quantité de BRUKINSA dans votre sang.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas être enceinte pendant le traitement par ce médicament. BRUKINSA ne doit pas

être utilisé pendant la grossesse. On ne sait pas si BRUKINSA peut nuire au bébé à naître.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par BRUKINSA et pendant au moins un mois après le traitement . Une méthode de contraception mécanique (par exemple, préservatifs) doit être utilisée avec les contraceptifs hormonaux tels qu'une pilule ou des dispositifs de contraception.

- Prévenez immédiatement votre médecin si vous débutez une grossesse.
- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament. BRUKINSA peut passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez ressentir de la fatigue ou des vertiges après la prise de BRUKINSA, ce qui peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

BRUKINSA contient du sodium

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

3. Comment prendre BRUKINSA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 320 mg (4 gélules) chaque jour, soit 4 gélules une fois par jour, soit 2 gélules le matin et 2 gélules le soir.

Votre médecin peut ajuster la dose.

Prenez les gélules par la bouche avec un verre d'eau, avec de la nourriture ou entre les repas.

Avalez les gélules environ à la même heure chaque jour.

BRUKINSA agit mieux lorsqu'il est avalé entier. Par conséquent, avalez les gélules entières. Ne les ouvrez pas, ne les cassez pas et ne les mâchez pas.

Si vous avez pris plus de BRUKINSA que vous n'auriez dû

Si vous prenez plus BRUKINSA que vous n'auriez dû, consultez immédiatement un médecin. Emportez la boîte de gélules et cette notice.

Si vous oubliez de prendre BRUKINSA

Si vous oubliez une dose, prenez la prochaine dose au moment prévu, avec un retour au calendrier normal. Si vous prenez BRUKINSA une fois par jour, prenez la dose suivante le lendemain. Si vous prenez le médicament deux fois par jour, le matin et le soir et que vous avez oublié de prendre la dose du matin, prenez votre dose suivante le soir. Ne prenez pas de dose double pour compenser la gélule que vous avez oublié de prendre. En cas de doute, demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère le moment auquel prendre votre prochaine dose.

Si vous arrêtez de prendre BRUKINSA

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sauf si votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

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.

Arrêtez de prendre BRUKINSA et consultez un médecin immédiatement si vous constatez l'un des effets secondaires suivants :

Éruption cutanée prurigineuse en relief, difficultés à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge – vous pourriez développer une réaction allergique au médicament.

Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10):

- fièvre, frissons, douleurs corporelles, sensation de fatigue, symptômes de rhume ou de grippe, essoufflement, miction fréquente et douloureuse – il pourrait s'agir de signes d'une infection (virale, bactérienne ou fongique). Celles-ci peuvent inclure les infections du nez, des sinus ou de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures), du poumon (pneumonie) ou des voies urinaires.
- vertiges
- toux
- ecchymoses ou tendance accrue à développer des ecchymoses ; contusions
- saignement
- présence de sang dans les urines
- diarrhée ; votre médecin devra peut-être vous administrer une solution pour compenser vos pertes de liquide et de sel, ou un autre médicament
- constipation
- éruption cutanée
- douleurs musculaires et osseuses
- fatigue
- tension artérielle élevée
- analyses sanguines démontrant une diminution du nombre de cellules sanguines. Votre médecin doit effectuer des analyses de sang pendant le traitement par BRUKINSA pour vérifier le nombre de vos cellules sanguines.

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10):

- infection du poumon (infection des voies respiratoires inférieures)
- réactivation d'une hépatite B (possible récurrence en cas d'antécédents d'hépatite B)
- petites taches de saignement sous la peau
- saignement de nez
- fréquence cardiaque rapide, battements cardiaques irréguliers, pouls faible ou irrégulier, étourdissements, essoufflement, gêne thoracique (symptômes correspondant à des problèmes du rythme cardiaque)
- faiblesse
- démangeaisons de la peau
- mains, chevilles ou pieds enflés
- faible numération de globules blancs accompagnée de fièvre (neutropénie fébrile)

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100):

- hémorragie intestinale (sang dans les selles)
- des niveaux inhabituels de substances chimiques dans le sang provoqués par la décomposition rapide des cellules cancéreuses sont survenus pendant le traitement du cancer et parfois même sans traitement (syndrome de lyse tumorale).

Fréquence indéterminée :

- Rougeur et desquamation de la peau sur une large zone du corps, pouvant être associées à des démangeaisons ou douleurs (dermatite exfoliative généralisée)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 BRUKINSA

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BRUKINSA

- La substance active est le zanubrutinib. Chaque gélule contient 80 mg de zanubrutinib.
- Les autres composants sont :
 - contenu de la gélule : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, laurylsulfate de sodium (E487), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « BRUKINSA contient du sodium »).
 - enveloppe de la gélule : gélatine et dioxyde de titane (E171)
 - encre d'impression : résine gomme-laque (E904), oxyde de fer noir (E172) et propylène glycol (E1520).

Comment se présente BRUKINSA et contenu de l'emballage extérieur

BRUKINSA est une gélule blanche à blanc cassé portant la mention « ZANU 80 » à l'encre noire sur un côté. Les gélules sont fournies dans un flacon en plastique avec un bouchon doté d'une sécurité enfant. Chaque flacon contient 120 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

BeiGene Ireland Ltd.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlande

Tél. +353 1 566 7660

E-mail bg.ireland@beigene.com

Fabricant

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath,

K32 YD60, Irlande

BeiGene Germany GmbH
Georges-Köhler-Str. 2, 79539 Lörrach, Allemagne

BeiGene Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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 sur les PSUR concernant le zanubrutinib, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles concernant la dermatite exfoliative généralisée, issues de rapports spontanés comprenant un cas présentant un lien temporel étroit, un arrêt et une reprise positifs du médicament, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre le zanubrutinib et la dermatite exfoliative généralisée est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du zanubrutinib doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles concernant la neutropénie fébrile issues des essais cliniques, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre le zanubrutinib et une neutropénie fébrile est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du zanubrutinib doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au zanubrutinib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du zanubrutinib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.