

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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Polivy 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Polivy 140 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Polivy 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 30 mg de polatuzumab vedotin.

Après reconstitution, chaque mL contient 20 mg de polatuzumab vedotin.

Polivy 140 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 140 mg de polatuzumab vedotin.

Après reconstitution, chaque mL contient 20 mg de polatuzumab vedotin.

Le polatuzumab vedotin est un anticorps conjugué composé d'un agent antimétabolite monométhylauristatine E (MMAE) lié de manière covalente à un anticorps monoclonal dirigé contre le CD79b (immunoglobuline G1 [IgG1] humanisée produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre lyophilisée blanche à blanche grisâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polivy, en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (R-CHP), est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) non précédemment traité.

Polivy, en association à la bendamustine et au rituximab, est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Polivy doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints d'un cancer.

Posologie

Lymphome diffus à grandes cellules B

Patients non précédemment traités

La dose recommandée de Polivy est de 1,8 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse tous les 21 jours en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (R-CHP) pendant 6 cycles. Polivy, le rituximab, le cyclophosphamide et la doxorubicine peuvent être administrés quel que soit l'ordre au Jour 1 après administration de la prednisone. La prednisone est administrée aux Jours 1 à 5 de chaque cycle. Les cycles 7 et 8 comprennent le rituximab en monothérapie.

Se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des agents de chimiothérapie administrés en association à Polivy pour les patients présentant un LDGCB non précédemment traité.

Patients en rechute ou réfractaires

La dose recommandée de Polivy est de 1,8 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse tous les 21 jours en association à la bendamustine et au rituximab pendant 6 cycles. Polivy, la bendamustine et le rituximab peuvent être administrés quel que soit l'ordre au Jour 1 de chaque cycle. En association avec Polivy, les doses recommandées de bendamustine sont de 90 mg/m²/jour au Jour 1 et au Jour 2 de chaque cycle et 375 mg/m² de rituximab au Jour 1 de chaque cycle.

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients traités à la posologie de 1,8 mg/kg de Polivy à une dose totale > 240 mg, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 240 mg/cycle.

Patients non précédemment traités et patients en rechute ou réfractaires

Si aucune prémédication n'a déjà été reçue par le patient, un antihistaminique et un antipyrétique doivent être administrés avant de recevoir Polivy.

Retard(s) ou oubli(s) de doses

Si une dose prévue de Polivy est omise, elle doit être administrée dès que possible et le calendrier d'administration doit être adapté afin de maintenir un intervalle de 21 jours entre les doses.

Modifications de dose

La vitesse de perfusion de Polivy doit être ralentie ou l'administration doit être interrompue si le patient développe une réaction liée à la perfusion. Le traitement par Polivy doit être arrêté immédiatement et définitivement si le patient présente une réaction menaçant le pronostic vital.

Différentes modifications de dose de Polivy sont possibles chez des patients présentant un LDGCB non précédemment traité et ceux en rechute ou réfractaire (R/R).

Pour les modifications de dose liées à une neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4), se reporter au Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 Modifications de dose de Polivy en cas de neuropathie périphérique (NP)

Indication	Sévérité de la NP au Jour 1 de tout cycle	Modification de dose
LDGCB non précédemment traité	Grade 2 ^a	<p>Neuropathie sensorielle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduire la dose de Polivy à 1,4 mg/kg. • Si le grade 2 persiste ou récidive au Jour 1 d'un cycle ultérieur, réduire la dose de Polivy à 1,0 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,0 mg/kg et que le grade 2 est atteint au Jour 1 d'un cycle ultérieur, arrêter le traitement par Polivy. <p>Neuropathie motrice :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de Polivy jusqu'à amélioration à un grade \leq 1. • Reprendre Polivy au cycle suivant à 1,4 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,4 mg/kg et que le grade 2 est atteint au Jour 1 d'un cycle ultérieur, suspendre l'administration de Polivy jusqu'à amélioration à un grade \leq 1. Reprendre Polivy à 1,0 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,0 mg/kg et que le grade 2 est atteint au Jour 1 d'un cycle ultérieur, arrêter le traitement par Polivy. <p>En cas de neuropathie sensorielle et motrice concomitante, suivre les recommandations de restriction les plus strictes parmi celles indiquées ci-dessus.</p>
	Grade 3 ^a	<p>Neuropathie sensorielle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de Polivy jusqu'à amélioration à un grade \leq 2. • Réduire la dose de Polivy à 1,4 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,4 mg/kg, réduire la dose de Polivy à 1,0 mg/kg. Si la dose est déjà de 1,0 mg/kg, arrêter le traitement par Polivy. <p>Neuropathie motrice :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de Polivy jusqu'à amélioration à un grade \leq 1. • Reprendre Polivy au cycle suivant à 1,4 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,4 mg/kg et que le grade 2–3 est atteint, suspendre l'administration de Polivy jusqu'à amélioration à un grade \leq 1. Reprendre Polivy à 1,0 mg/kg. • Si la dose est déjà de 1,0 mg/kg et que le grade 2–3 est atteint, arrêter le traitement par Polivy. <p>En cas de neuropathie sensorielle et motrice concomitante, suivre les recommandations de restriction les plus strictes parmi celles indiquées ci-dessus.</p>
	Grade 4	Arrêter le traitement par Polivy.

Indication	Sévérité de la NP au Jour 1 de tout cycle	Modification de dose
LDGCB R/R	Grade 2-3	Suspendre l'administration de Polivy jusqu'à amélioration à un grade ≤ 1 . En cas de retour au grade ≤ 1 au Jour 14 ou avant, reprendre Polivy à une dose réduite à 1,4 mg/kg pour l'ensemble des cycles restants. Si une précédente réduction de dose à 1,4 mg/kg a déjà eu lieu, arrêter le traitement par Polivy. En l'absence de retour à un grade ≤ 1 au Jour 14 ou avant, arrêter le traitement par Polivy.
	Grade 4	Arrêter le traitement par Polivy.

^a R-CHP peut continuer à être administré.

Pour les modifications de dose liées à une myélosuppression (rubrique 4.4), se reporter au Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 Modifications de dose de Polivy, de la chimiothérapie et du rituximab en cas de myélosuppression

Indication	Sévérité de la myélosuppression au Jour 1 de tout cycle	Modification de dose
LDGCB non précédemment traité	Neutropénie de grade 3-4	Suspendre tous les traitements jusqu'au retour à une NAN* $> 1\ 000/\mu\text{L}$. En cas de retour à une NAN $> 1\ 000/\mu\text{L}$ au Jour 7 ou avant, reprendre tous les traitements sans aucune réduction de dose. En cas de retour à une NAN $> 1\ 000/\mu\text{L}$ après le Jour 7 : <ul style="list-style-type: none"> reprendre tous les traitements ; une réduction de dose du cyclophosphamide et/ou de la doxorubicine de 25 à 50 % est envisageable. si une réduction de 25 % de la dose du cyclophosphamide et/ou de la doxorubicine a déjà eu lieu, une réduction de 50 % de la dose de l'un ou des deux traitements est envisageable.
	Thrombocytopénie de grade 3-4	Suspendre tous les traitements jusqu'au retour à un taux de plaquettes $> 75\ 000/\mu\text{L}$. En cas de retour à un taux de plaquettes $> 75\ 000/\mu\text{L}$ au Jour 7 ou avant, reprendre tous les traitements sans aucune réduction de dose. En cas de retour à un taux de plaquettes $> 75\ 000/\mu\text{L}$ après le Jour 7 : <ul style="list-style-type: none"> reprendre tous les traitements ; une réduction de dose du cyclophosphamide et/ou de la doxorubicine de 25 à 50 % est envisageable. si une réduction de 25 % de la dose du cyclophosphamide et/ou de la doxorubicine a déjà eu lieu, une réduction de 50 % de la dose de l'un ou des deux traitements est envisageable.

LDGCB R/R	Neutropénie de grade 3-4 ¹	<p>Suspendre tous les traitements jusqu'au retour à une NAN > 1 000 /μL.</p> <p>En cas de retour à une NAN > 1 000 /μL au Jour 7 ou avant, reprendre tous les traitements sans aucune réduction de dose.</p> <p>En cas de retour à une NAN > 1 000 /μL après le Jour 7 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • reprendre tous les traitements avec une réduction de dose de la bendamustine de 90 mg/m² à 70 mg/m² ou de 70 mg/m² à 50 mg/m². • si une réduction de dose de la bendamustine à 50 mg/m² a déjà eu lieu, arrêter tous les traitements.
	Thrombocytopénie de grade 3-4 ¹	<p>Suspendre tous les traitements jusqu'au retour à un taux de plaquettes > 75 000/μL.</p> <p>En cas de retour à un taux de plaquettes > 75 000/μL au Jour 7 ou avant, reprendre tous les traitements sans aucune réduction de dose.</p> <p>En cas de retour à un taux de plaquettes > 75 000/μL après le Jour 7 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • reprendre tous les traitements avec une réduction de dose de la bendamustine de 90 mg/m² à 70 mg/m² ou de 70 mg/m² à 50 mg/m². • si une réduction de dose de la bendamustine à 50 mg/m² a déjà eu lieu, arrêter tous les traitements.

¹Si la cause principale est le lymphome, la réduction de dose de la bendamustine peut ne pas être nécessaire.

*NAN : numération absolue des neutrophiles

Pour les modifications de dose liées à une réaction à la perfusion (voir rubrique 4.4), se reporter au Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Modifications de dose de Polivy en cas de réaction liée à la perfusion

Indication	Sévérité de la réaction liée à la perfusion au Jour 1 de tout cycle	Modification de dose
LDGCB non précédemment traité et R/R	Grade 1-3 réaction liée à la perfusion	<p>Interrompre la perfusion de Polivy et administrer un traitement symptomatique.</p> <p>En cas de premier épisode de respiration sifflante, de bronchospasme ou d'urticaire généralisée de grade 3, arrêter définitivement Polivy.</p> <p>En cas de récurrence de respiration sifflante ou d'urticaire de grade 2, ou en cas de récurrence de l'un des symptômes de grade 3, arrêter définitivement le traitement par Polivy.</p> <p>Sinon, une fois la résolution complète des symptômes obtenue, la perfusion peut être reprise à 50% du débit atteint avant l'interruption. En l'absence de symptômes liés à la perfusion, le débit de perfusion peut être augmenté de 50 mg/heure toutes les 30 minutes.</p> <p>Pour le cycle suivant, perfuser Polivy pendant 90 minutes. Si aucune réaction liée à la perfusion ne survient, les perfusions suivantes pourront être administrées pendant 30 minutes. Administrer une prémédication à tous les cycles.</p>
	Grade 4 réaction liée à la perfusion	<p>Arrêter immédiatement la perfusion de Polivy. Administrer un traitement symptomatique. Arrêter définitivement Polivy.</p>

Populations particulières

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique de Polivy n'est requis chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de Polivy n'est requis chez les patients présentant une clairance de la créatinine (CLCr) ≥ 30 mL/min. Les données étant limitées, il n'a pas été établi de dose recommandée pour les patients présentant une CLCr < 30 mL/min.

Insuffisance hépatique

L'administration de Polivy chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (bilirubine $> 1,5 \times$ Limite Supérieure à la Normale [LSN]) doit être évitée.

Aucun ajustement posologique de la dose initiale de Polivy n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine supérieure à la LSN jusqu'à $\leq 1,5 \times$ LSN ou ASAT supérieure à la LSN).

Dans la population étudiée présentant une insuffisance hépatique légère (définie par un taux d'ASAT ou ALAT $> 1,0$ à $2,5 \times$ LSN ou bilirubine totale $> 1,0$ à $1,5 \times$ LSN), on a observé une augmentation

maximale de 40 % de l'exposition à la forme non conjuguée de la MMAE qui a été jugée cliniquement non significative.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Polivy doit être administré par voie intraveineuse.

La dose initiale de Polivy doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la fin de la perfusion initiale pour permettre l'identification des réactions liées à la perfusion/hypersensibilité.

Si la perfusion précédente a été bien tolérée, les doses ultérieures de Polivy peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Les patients doivent alors être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de la perfusion.

Polivy doit être reconstitué et dilué de manière aseptique, sous la surveillance d'un professionnel de santé. Il doit être administré en perfusion intraveineuse via une ligne de perfusion dédiée équipée d'un filtre d'appoint ou en ligne, stérile, apyrogène, à faible fixation protéique (taille de pores de 0,2 ou 0,22 micromètres) et d'un cathéter. Polivy ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

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

Précaution à prendre avant de manipuler ou d'administrer le produit

Polivy contient un composant cytotoxique lié de manière covalente à un anticorps monoclonal. Suivre les procédures de manipulation et d'élimination appropriées (voir la rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
Infections sévères actives (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Myélosuppression

Une neutropénie grave et sévère et une neutropénie fébrile ont été rapportées chez des patients traités par Polivy dès le premier cycle de traitement. L'administration prophylactique de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) a été requise au cours du développement clinique et doit être envisagée. Une thrombocytopénie ou une anémie de grade 3 ou 4 peut aussi apparaître avec Polivy. Une numération de la formule sanguine doit être réalisée avant chaque dose de Polivy. Chez les patients présentant une neutropénie et/ou une thrombocytopénie de grade 3 ou 4, des analyses biologiques plus fréquentes doivent être réalisées et/ou l'administration de Polivy doit être retardée ou arrêtée (voir rubrique 4.2).

Neuropathie périphérique (NP)

Une NP a été rapportée chez des patients traités par Polivy dès le premier cycle de traitement, ce risque augmente avec les doses successives. Chez les patients présentant une NP préexistante, une aggravation est possible. La NP rapportée avec le traitement par Polivy est le plus souvent une NP sensorielle. Toutefois, des cas de NP motrices et sensorimotrices ont également été rapportés. Les patients doivent être surveillés afin d'identifier des symptômes de NP, comme une hypoesthésie, une hyperesthésie, une paresthésie, une dysesthésie, des douleurs neuropathiques, une sensation de brûlure, une faiblesse musculaire ou des troubles de la marche. En cas d'apparition d'une NP ou d'aggravation d'une NP existante, un retard de l'administration, une réduction de dose ou l'arrêt de Polivy peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Infections

Des infections graves, menaçant le pronostic vital ou fatales, y compris des infections opportunistes, telles que des pneumopathies (y compris à *pneumocystis jirovecii* et d'autres infections fongiques), bactériémie, septicémie, infection herpétique et infection à cytomégalovirus, ont également été rapportées chez des patients traités par Polivy (voir rubrique 4.8). Une réactivation d'infections latentes a été rapportée. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant le traitement afin de rechercher des signes d'infections bactériennes, fongiques et/ou virales et doivent être incités à consulter un médecin en cas d'apparition de signes et symptômes d'infection. Une prophylaxie anti-infectieuse doit être envisagée tout au long du traitement par Polivy. Polivy ne doit pas être administré en cas d'infection sévère active. En cas d'infection grave, l'administration de Polivy et de toute chimiothérapie concomitante doit être interrompue.

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Polivy n'a pas été étudié chez les patients porteurs du VIH. En ce qui concerne l'administration conjointe de Polivy avec des inhibiteurs des CYP3A- voir la rubrique 4.5.

Immunisation

Les vaccins vivants ou vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément avec le traitement. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant récemment reçus des vaccins vivants.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Un cas de LEMP a été rapporté lors du traitement par Polivy (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être étroitement surveillés afin d'identifier les symptômes ou l'aggravation de symptômes neurologiques, cognitifs ou des changements comportementaux suggérant la présence d'une LEMP. Lorsqu'une LEMP est suspectée, Polivy et toute chimiothérapie concomitante doivent être suspendus, et si le diagnostic est confirmé, arrêtés définitivement.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Les patients ayant une charge tumorale élevée et une tumeur proliférant rapidement peuvent présenter un risque accru de SLT. Des mesures appropriées/une prophylaxie, doivent être prises avant le traitement par Polivy conformément aux recommandations locales. Les patients doivent être étroitement surveillés afin d'identifier un SLT lors du traitement par Polivy.

Réactions liées à la perfusion

Polivy peut être à l'origine de réactions liées à la perfusion, y compris de cas sévères. Des réactions tardives liées à la perfusion sont survenues jusqu'à 24 heures après l'administration de Polivy. Un antihistaminique et un antipyrétique doivent être administrés avant l'administration de Polivy et les patients doivent être étroitement surveillés tout au long de la perfusion. En cas de réaction liée à la

perfusion, la perfusion doit être interrompue et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée (voir rubrique 4.2).

Toxicité embryo-fœtale

Étant donné son mécanisme d'action et les observations faites dans le cadre des études précliniques, Polivy peut être délétère pour le fœtus en cas d'administration à une femme enceinte (voir rubrique 5.3). Les femmes enceintes doivent être informées de ce risque pour leur fœtus.

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace au cours du traitement par Polivy et pendant au moins 9 mois après la dernière dose (voir rubrique 4.6). Il est conseillé aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace au cours du traitement par Polivy et pendant au moins 6 mois après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Fertilité

Lors des études précliniques, le polatuzumab vedotin a montré une toxicité testiculaire ; il peut altérer la fonction reproductrice de l'homme et la fertilité (voir rubrique 5.3). Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par ce médicament de faire conserver des échantillons de sperme avant le traitement (voir rubrique 4.6).

Patients âgés

Parmi les 435 patients présentant un LDGCB non précédemment traité, traités par Polivy en association à R-CHP dans l'étude GO39942, 227 (52,2 %) étaient âgés de 65 ans et plus. Les patients âgés de 65 ans et plus présentaient une incidence d'effets indésirables graves de 39,2 % et les patients âgés de moins de 65 ans une incidence de 28,4 %. Une incidence d'effets indésirables graves similaire a été observée chez les patients âgés du bras de traitement R-CHOP.

Parmi les 151 patients présentant un LDGCB, ayant reçu un traitement précédent, traités par Polivy en association à la bendamustine et au rituximab (BR) dans l'étude GO29365, 103 (68 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Les patients âgés de 65 ans et plus présentaient une incidence similaire d'effets indésirables graves (55 %) que les patients âgés de moins de 65 ans (56 %). Les essais cliniques de Polivy n'ont pas recruté un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour déterminer si la réponse de ces patients était différente de celle des patients plus jeunes.

Toxicité hépatique

Des cas graves de toxicité hépatique compatibles avec une lésion hépatocellulaire, incluant des élévations des transaminases et/ou de la bilirubine, sont survenus chez des patients traités par Polivy (voir rubrique 4.8). Ce risque peut être augmenté en cas de maladie hépatique préexistante, de taux initiaux élevés d'enzymes hépatiques et de prise de médicaments concomitants. Les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine doivent être surveillés (voir rubrique 4.2).

Excipients

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

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

Aucune étude clinique dédiée sur les interactions médicamenteuses avec le polatuzumab vedotin chez l'homme n'a été conduite.

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs, substrats ou inducteurs du CYP3A4 et avec les inhibiteurs de la P-gp administrés concomitamment

Selon des simulations utilisant un modèle pharmacocinétique basé sur les paramètres physiologiques de la MMAE libérée du polatuzumab vedotin, les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (par exemple, le kétoconazole) peuvent augmenter l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) de la MMAE non conjuguée de 48 %. Il est conseillé d'être prudent en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur du CYP3A4. Les patients recevant de manière concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le boceprevir, la clarithromycine, le cobicistat, l'indinavir, l'itraconazole, la nefazodone, le nelfinavir, le posaconazole, le ritonavir, le saquinavir, le telaprevir, la telithromycine ou le voriconazole) doivent être surveillés plus étroitement afin d'identifier des signes de toxicité.

La MMAE non conjuguée ne devrait pas modifier l'ASC des médicaments substrats du CYP3A4 administrés de manière concomitante (par exemple, le midazolam).

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) peuvent diminuer l'exposition à la MMAE non conjuguée.

Interactions médicamenteuses du rituximab, de la bendamustine, du cyclophosphamide et de la doxorubicine en association avec le polatuzumab vedotin

La pharmacocinétique (PK) du rituximab, de la bendamustine, du cyclophosphamide et de la doxorubicine n'est pas modifiée par la co-administration avec le polatuzumab vedotin. Le rituximab administré de manière concomitante est associé à une augmentation de l'ASC plasmatique de la MMAE conjuguée à l'anticorps (acMMAE) de 24 % et une diminution de l'ASC plasmatique de la MMAE non conjuguée de 37 %, sur la base d'une analyse PK de population. L'ASC plasmatique de l'acMMAE et de la MMAE non conjuguée pour l'association Polivy plus R-CHP est cohérente avec d'autres études sur Polivy. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

La bendamustine n'a pas d'incidence sur l'ASC plasmatique de l'acMMAE et de la MMAE non conjuguée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et chez les femmes

Chez les femmes

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace au cours du traitement avec le polatuzumab vedotin et pendant au moins 9 mois après la dernière dose.

Chez les hommes

Il est conseillé aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace au cours du traitement avec le polatuzumab vedotin et au moins 6 mois après la dernière dose.

Grossesse

Aucune donnée sur l'utilisation de Polivy chez la femme enceinte n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Étant donné son mécanisme d'action et les observations faites dans le cadre des études précliniques, polatuzumab vedotin peut être délétère pour le fœtus en cas d'administration à une femme enceinte. Chez les femmes en âge de procréer, l'existence d'une grossesse doit être recherchée avant le traitement. Polivy n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le polatuzumab vedotin ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Les femmes doivent arrêter l'allaitement lors du traitement par Polivy et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

Fertilité

Lors des études précliniques, le polatuzumab vedotin a montré une toxicité testiculaire ; il peut altérer la fonction reproductrice de l'homme et la fertilité (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par ce médicament de faire conserver des échantillons de sperme avant le traitement. Il est également conseillé aux hommes traités par Polivy de ne pas concevoir un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière dose.

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

Polivy a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des réactions liées à la perfusion, une neuropathie périphérique, une fatigue et des étourdissements peuvent survenir lors du traitement par Polivy (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de Polivy a été évaluée chez 435 patients dans l'étude GO39942 (POLARIX). Les EI décrits à la rubrique 4.8 ont été identifiés :

- au cours du traitement et du suivi de patients présentant un LDGCB non précédemment traité dans l'étude clinique pivot GO39942 (POLARIX), ayant reçu Polivy plus R-CHP (n=435) ou R-CHOP (n=438). Dans le groupe Polivy plus R-CHP, 91,7 % ont reçu 6 cycles de Polivy, tandis que 88,5 % des patients ont reçu 6 cycles de vincristine dans le groupe R-CHOP.

Chez des patients présentant un LDGCB non précédemment traité, traités par Polivy plus R-CHP :

- Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (≥ 30 %) chez les patients traités par Polivy en association à R-CHP pour un LDGCB non précédemment traité étaient neuropathie périphérique (52,9 %), nausées (41,6 %), neutropénie (38,4 %) et diarrhées (30,8 %).
- Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 24,1 % des patients traités par Polivy plus R-CHP.
- Les effets indésirables graves les plus fréquents, rapportés chez ≥ 5 % des patients, étaient neutropénie fébrile (10,6 %) et pneumonie (5,3 %).
- L'EI ayant conduit à un arrêt du traitement chez > 1 % des patients traités par Polivy plus R-CHP était la pneumonie (1,1 %).

La sécurité d'emploi de Polivy a été évaluée chez 151 patients dans l'étude GO29365. Les EI décrits à la rubrique 4.8 ont été identifiés :

- au cours du traitement et du suivi de patients présentant un LDGCB ayant reçu un traitement précédent (n=151) dans l'étude clinique pivot GO29365. Ce nombre inclut les patients de la phase préalable de tolérance (n=6), les patients randomisés (n=39), et les patients de la cohorte d'extension (n=106) ayant reçu Polivy plus BR par comparaison avec les patients randomisés (n=39) ayant reçu BR seul. Les patients dans les bras de traitement ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement, tandis que les patients randomisés dans le bras comparateur ont reçu une médiane de 3 cycles de traitement.

Chez des patients présentant un LDGCB, ayant reçu un traitement précédent, traités par Polivy plus BR :

- Les EI (tous grades) les plus fréquemment rapportés ($\geq 30\%$) chez les patients traités par Polivy plus BR dans le LDGCB précédemment traité étaient neutropénie (45,7 %), diarrhées (35,8 %), nausées (33,1 %), thrombocytopénie (32,5 %), anémie (31,8 %) et la neuropathie périphérique (30,5 %).
- Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 41,7 % des patients traités par Polivy plus BR.
- Les effets indésirables graves les plus fréquents, rapportés chez $\geq 5\%$ des patients, étaient : neutropénie fébrile (10,6 %), septicémie (9,9 %), pneumonie (8,6 %) et pyrexie (7,9 %).
- L'EI ayant conduit à un arrêt du traitement chez $> 5\%$ des patients traités par Polivy plus BR était la thrombocytopénie (7,9 %).

Tableau listant les effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les EI observés chez 586 patients traités par Polivy sont présentés dans le Tableau 4. Les EI sont listés ci-dessous par système organe-classe MedDRA (SOC) et par catégorie de fréquence. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 4 Tableau listant les EI survenus chez des patients traités par Polivy dans les essais cliniques

Infections et infestations	
Très fréquent	pneumonie ^a , infection des voies respiratoires supérieures
Fréquent	septicémie ^a , infection à herpes virus ^a , infection à cytomégalovirus, infection des voies urinaires ^c
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	neutropénie fébrile, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, leucopénie
Fréquent	lymphopénie, pancytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	hypokaliémie, diminution de l'appétit
Fréquent	hypocalcémie, hypoalbuminémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	neuropathie périphérique
Fréquent	vertiges
Affections oculaires	
Peu fréquent	vision floue ^b
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	toux
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire, dyspnée ^c

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhées, nausées, constipation, vomissements, mucite ^c , douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	alopécie ^c
Fréquent	prurit, infections cutanées ^c , rash ^c , sécheresse cutanée ^c
Affections musculo-squelettiques	
Fréquent	arthralgie, myalgie ^c
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	pyrexie, fatigue, asthénie
Fréquent	œdème périphérique ^c , frissons
Investigations (SOC)	
Très fréquent	perte de poids
Fréquent	élévation des transaminases, élévation de la lipase ^b , hypophosphatémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent	réactions liées à la perfusion

^a Effet indésirable associé à une issue fatale

^b EI observés uniquement en cas de LDGCB en rechute ou réfractaire.

^c EI observés uniquement en cas de LDGCB non précédemment traité.

Les EI listés ont été observés à la fois dans les cas de LDGCB non précédemment traité et de LDGCB en rechute ou réfractaire, sauf indication contraire en note de bas de page.

EI rares et très rares : aucun

Description d'effets indésirables d'intérêt particulier

Myélosuppression

Dans une étude contrôlée versus placebo GO39942 (POLARIX), 0,5 % des patients du bras Polivy plus R-CHP ont arrêté le traitement à l'étude en raison d'une neutropénie. Aucun patient n'a arrêté le traitement à l'étude dans le bras R-CHOP en raison d'une neutropénie. Une thrombocytopénie a conduit à l'arrêt du traitement à l'étude chez 0,2 % des patients du bras Polivy plus R-CHP, et chez aucun patient dans le bras R-CHOP. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une anémie que ce soit dans le bras Polivy plus R-CHP ou dans le bras R-CHOP.

Dans une étude en ouvert GO29365, 4 % des patients des bras Polivy plus BR ont arrêté Polivy en raison d'une neutropénie, contre 2,6 % des patients du bras BR qui ont arrêté le traitement en raison d'une neutropénie. Une thrombocytopénie a conduit à l'arrêt du traitement à l'étude chez 7,9 % des patients du bras de Polivy plus BR et 5,1 % des patients du bras BR. Dans les bras Polivy plus BR, une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie de grade 3 ou plus ont été rapportées chez respectivement 40,4 %, 25,8 % et 12,6 % des patients.

Neuropathie périphérique (NP)

Dans une étude contrôlée versus placebo GO39942 (POLARIX), dans le bras Polivy plus R-CHP, une NP de grade 1, 2 et 3 a été rapportée chez respectivement 39,1 %, 12,2 % et 1,6 % des patients. Dans le bras R-CHOP, des NP de grade 1, 2 et 3 ont été rapportées chez respectivement 37,2 %, 15,5 % et 1,1 % des patients. Aucune NP de grade 4 à 5 n'a été rapportée, que ce soit dans le bras Polivy plus R-CHP ou dans le bras R-CHOP. 0,7 % des patients ont arrêté le traitement à l'étude dans le bras Polivy plus R-CHP en raison d'une NP, contre 2,3 % dans le bras R-CHOP. La dose du traitement à l'étude a été réduite chez 4,6 % des patients dans le bras Polivy plus R-CHP en raison d'une NP, contre 8,2 % dans le bras R-CHOP. Dans le bras Polivy plus R-CHP, le délai médian d'apparition de

la première NP était de 2,27 mois, contre 1,87 mois dans le bras R-CHOP. Les événements de NP ont été résolus chez 57,8 % des patients dans le bras Polivy plus R-CHP à la date butoir de l'essai clinique, contre 66,9 % dans le bras R-CHOP. Le délai médian de résolution de la neuropathie périphérique était de 4,04 mois dans le bras Polivy plus R-CHP, contre 4,6 mois dans le bras R-CHOP.

Dans une étude en ouvert GO29365, dans les bras Polivy plus BR, une NP de grade 1 et une NP de grade 2 ont été rapportées chez respectivement 15,9 % et 12,6 % des patients. Dans le bras BR, des NP de grade 1 et de grade 2 ont été rapportées chez respectivement 2,6 % et 5,1 % des patients. Une NP de grade 3 a été rapportée dans les bras Polivy plus BR et aucune NP n'a été rapportée dans le bras BR. Aucune NP de grade 4 à 5 n'a été rapportée, que ce soit dans les bras Polivy plus BR ou dans le bras BR. 2,6 % des patients ont arrêté le traitement par Polivy en raison d'une NP et la dose de Polivy a été réduite chez 2,0 % des patients en raison d'une NP. Dans le bras BR, aucun patient n'a arrêté le traitement et aucune réduction de dose n'a été nécessaire en raison d'une NP. Dans le bras Polivy plus BR, le délai médian d'apparition de la première NP était de 1,6 mois, et la résolution de l'événement a été rapportée pour 39,1 % des patients présentant une NP.

Infections

Dans une étude contrôlée versus placebo GO39942 (POLARIX), des infections, incluant une pneumopathie et d'autres types d'infections, ont été rapportées chez 49,7 % des patients du bras Polivy plus R-CHP et chez 42,7 % des patients du bras R-CHOP. Des infections de grade 3-4 sont survenues chez 14,0 % des patients du bras Polivy plus R-CHP et chez 11,2 % des patients du bras R-CHOP. Dans le bras Polivy plus R-CHP, des infections graves ont été rapportées chez 14,0 % des patients et des infections fatales chez 1,1 % des patients. Dans le bras R-CHOP, des infections graves ont été rapportées chez 10,3 % des patients et des infections fatales chez 1,4 % des patients. 7 patients (1,6 %) du bras Polivy plus R-CHP ont arrêté le traitement en raison d'une infection, contre 10 patients (2,3 %) du bras R-CHOP.

Dans une étude en ouvert GO29365, des infections, incluant une pneumopathie et d'autres types d'infections, ont été rapportées chez 48,3 % des patients des bras Polivy plus BR et 51,3 % des patients du bras BR. Dans les bras Polivy plus BR, des infections graves ont été rapportées chez 27,2 % des patients et des infections fatales chez 6,6 % des patients. Dans le bras BR, des infections graves ont été rapportées chez 30,8 % des patients et des infections fatales chez 10,3 % des patients. Quatre patients (2,6 %) des bras Polivy plus BR ont arrêté le traitement en raison d'une infection, contre 2 patients (5,1 %) du bras BR.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Dans une étude contrôlée versus placebo GO39942 (POLARIX), aucun cas de LEMP n'a été rapporté.

Dans une étude en ouvert GO29365, un cas de LEMP, qui s'est avéré fatal, est survenu chez un patient traité par Polivy plus bendamustine et obinutuzumab. Ce patient avait reçu trois précédentes lignes de traitement, incluant des anticorps anti-CD20.

Toxicité hépatique

Dans une étude contrôlée versus placebo GO39942 (POLARIX), une toxicité hépatique a été rapportée chez 10,6 % des patients du bras Polivy plus R-CHP et chez 7,3 % des patients du bras R-CHOP. Dans le bras Polivy plus R-CHP, la plupart des événements étaient de grade 1 ou 2 (8,7 %). Des événements de grade 3 ont été rapportés chez 1,8 % des patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. Des événements liés à une toxicité hépatique grave ont été rapportés chez 1 patient (0,2 %) et ils étaient réversibles.

Dans une autre étude, deux cas de toxicité hépatique grave (lésion hépatocellulaire et stéatose hépatique) ont été rapportés et étaient réversibles.

Toxicité gastro-intestinale

Dans une étude contrôlée versus placebo GO39942 (POLARIX), une toxicité gastro-intestinale a été rapportée chez 76,1 % des patients du bras Polivy plus R-CHP contre 71,9 % des patients du bras R-CHOP. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, et des événements de grade 3 ou supérieur

ont été rapportés chez 9,7 % des patients du bras Polivy plus R-CHP contre 8,2 % des patients du bras R-CHOP. Les événements liés à une toxicité gastro-intestinale les plus fréquents étaient des diarrhées et des nausées.

Dans une étude en ouvert GO29365, une toxicité gastro-intestinale a été rapportée chez 72,8 % des patients des bras Polivy plus BR, contre 66,7 % des patients du bras BR. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, et des événements de grade 3 ont été rapportés chez 16,5 % des patients des bras Polivy plus BR contre 12,9 % des patients du bras BR. Les événements liés à une toxicité gastro-intestinale les plus fréquents étaient des diarrhées et des nausées.

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'expérience de surdosage dans les essais cliniques chez l'homme. La dose la plus élevée testée jusqu'à présent est de 2,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse ; cette dose a été associée à des événements de NP plus fréquents et plus sévères. En cas de surdosage, les patients doivent interrompre immédiatement la perfusion et être surveillés étroitement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques ; autres agents antinéoplasiques ; anticorps monoclonaux. Code ATC : L01FX14

Mécanisme d'action

Le polatuzumab vedotin est un anticorps conjugué dirigé contre le CD79b, qui délivre préférentiellement un puissant agent antiméiotique (la monométhylauristatine E, ou MMAE) au niveau des lymphocytes B, entraînant la mort des lymphocytes B malins. La molécule de polatuzumab vedotin est composée de MMAE liée de manière covalente à un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 humanisée, grâce à un agent de liaison clivable. L'anticorps monoclonal se lie avec une grande affinité et une haute sélectivité au CD79b, un composant en partie extracellulaire du récepteur des lymphocytes B. L'expression du CD79b est limitée aux cellules normales au sein de la lignée des lymphocytes B (à l'exception des plasmocytes) et aux lymphocytes B malins ; il est exprimé dans > 95 % des lymphomes diffus à grandes cellules B. Après fixation du CD79b, le polatuzumab vedotin est rapidement internalisé et l'agent de liaison est clivé par les protéases lysosomales permettant à la MMAE d'être libérée à l'intérieur de la cellule. La MMAE se lie aux microtubules des cellules en division en inhibant la division cellulaire et en induit ainsi une apoptose.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

D'après les données des ECG de deux études menées en ouvert chez des patients atteints d'affections malignes à cellules B préalablement traitées à la dose recommandée, le polatuzumab vedotin n'a pas montré d'allongement de l'intervalle QTc moyen dans une mesure cliniquement pertinente.

Efficacité et sécurité cliniques

LDGCB non précédemment traité

L'efficacité de Polivy a été évaluée dans une étude internationale multicentrique randomisée menée en double aveugle, contrôlée versus placebo (POLARIX, GO39942) chez 879 patients présentant un LDGCB non précédemment traité.

Les patients éligibles étaient âgés de 18 à 80 ans et avaient un score IPI de 2 à 5 et un statut de performance ECOG de 0 à 2. Les histologies comprenaient le LDGCB (sans autre indication (NOS), de type ABC (activated B-cell) et de type GCB (germinal center B-cell)), le LBHG (NOS, double-hit, triple-hit), et d'autres sous-types de lymphome à grandes cellules B (EBV positif, riche en cellules T/riche en histiocytes). Les patients ne présentaient pas de lymphome du SNC ou de neuropathie périphérique de grade supérieur à 1 connus.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Polivy plus R-CHP ou R-CHOP pendant six cycles de 21 jours puis deux cycles supplémentaires de rituximab seul dans les deux bras. Les patients étaient stratifiés en fonction du score IPI (2 vs 3-5), de la présence ou de l'absence de masse tumorale volumineuse (lésion \geq 7,5 cm) et de la situation géographique.

Polivy a été administré par voie intraveineuse à la dose de 1,8 mg/kg au Jour 1 des Cycles 1 à 6. R-CHP ou R-CHOP ont été administrés à partir du Jour 1 des Cycles 1 à 6, puis le rituximab seul a été administré au Jour 1 des Cycles 7 à 8. L'administration dans chaque bras de traitement a été effectuée selon la posologie suivante :

- Bras Polivy + R-CHP : Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m² et prednisone 100 mg/jour, aux Jours 1 à 5 de chaque cycle, par voie orale.
- Bras R-CHOP : rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² et prednisone 100 mg/jour, aux Jours 1 à 5 de chaque cycle, par voie orale.

Les deux groupes de traitement étaient globalement équilibrés au regard des données démographiques initiales et des caractéristiques de la maladie. L'âge médian était de 65 ans (plage de 19 à 80 ans), 53,6 % des patients étaient de type caucasien et 53,8 % étaient des hommes, 43,8 % avaient une masse tumorale volumineuse, 38,0 % avaient un score IPI de 2, 62,0 % avaient un score IPI de 3 à 5 et 88,7 % avaient une maladie de stade III ou IV.

Chez 211 patients, aucun résultat de caractérisation de la cellule d'origine (COO) n'a été rapporté. Parmi la population dont la COO a pu être évaluée (n=668), 33,1 % des patients présentaient un LDGCB de type ABC et 52,7 % des patients un LDGCB de type GCB, par profilage d'expression génique.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie sans progression évaluée par l'investigateur. La durée médiane de suivi était de 28,2 mois. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 5 et sur la Figure 1.

Tableau 5 Résumé des données d'efficacité chez des patients présentant un LDGCB non précédemment traité issues de l'étude GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
Critère principal d'évaluation		
Survie sans progression ^{1,*}		
Nombre (%) de patients avec événements	107 (24,3 %)	134 (30,5 %)
HR (IC à 95 %)	0,73 [0,57, 0,95]	
valeur de p ^{3,**}	0,0177	
estimation de la PFS à 2 ans %	76,7	70,2
[IC à 95 %]	[72,65, 80,76]	[65,80, 74,61]
Principaux critères secondaires d'évaluation		
Survie sans événement (EFS _{eff}) ¹		
Nombre (%) de patients avec événement	112 (25,5 %)	138 (31,4 %)
HR [IC à 95 %]	0,75 [0,58, 0,96]	
valeur de p ^{3,**}	0,0244	
Taux de réponse objective (ORR) à la fin du traitement ²		
Répondeurs (%) (CR, PR)	376 (85,5 %)	368 (83,8 %)
Différence de taux de réponse (%) [IC à 95 %]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Taux de réponse complète (%) (CR) ^{2,*}		
Répondeurs (%)	343 (78,0 %)	325 (74,0 %)
Différence de taux de réponse (%) [IC à 95 %]	3,92 [-1,89, 9,70]	
Réponse partielle (%) (PR)	33 (7,5 %)	43 (9,8 %)
IC à 95 % de Clopper-Pearson	[5,22, 10,37]	[7,18, 12,97]

INV : Investigateur ; BICR : Blinded independent central review, revue centralisée indépendante à l'aveugle ; IC : intervalle de confiance ; HR: Hazard ratio ; PFS: Progression free survival, survie sans progression ; EFS_{eff} : Event free survival efficacy, survie sans événement efficacité : sert à indiquer les événements EFS qui sont liés à l'efficacité et est définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et le premier des événements suivants susceptible de se produire : progression/récidive de la maladie, décès, quelle qu'en soit la cause, motif principal en termes d'efficacité déterminé par l'investigateur, autre qu'une progression/récidive de la maladie, conduisant à l'initiation de tout traitement contre le lymphome non spécifié dans le protocole (non-protocol specified anti-lymphoma treatment, NALT), si une biopsie a été obtenue après la fin du traitement et a indiqué la présence d'une maladie résiduelle, qu'un traitement NALT ait été initié ou non ; CMH : Cochran-Mantel-Haenszel

1) évalué par l'INV

2) évalué par la BICR

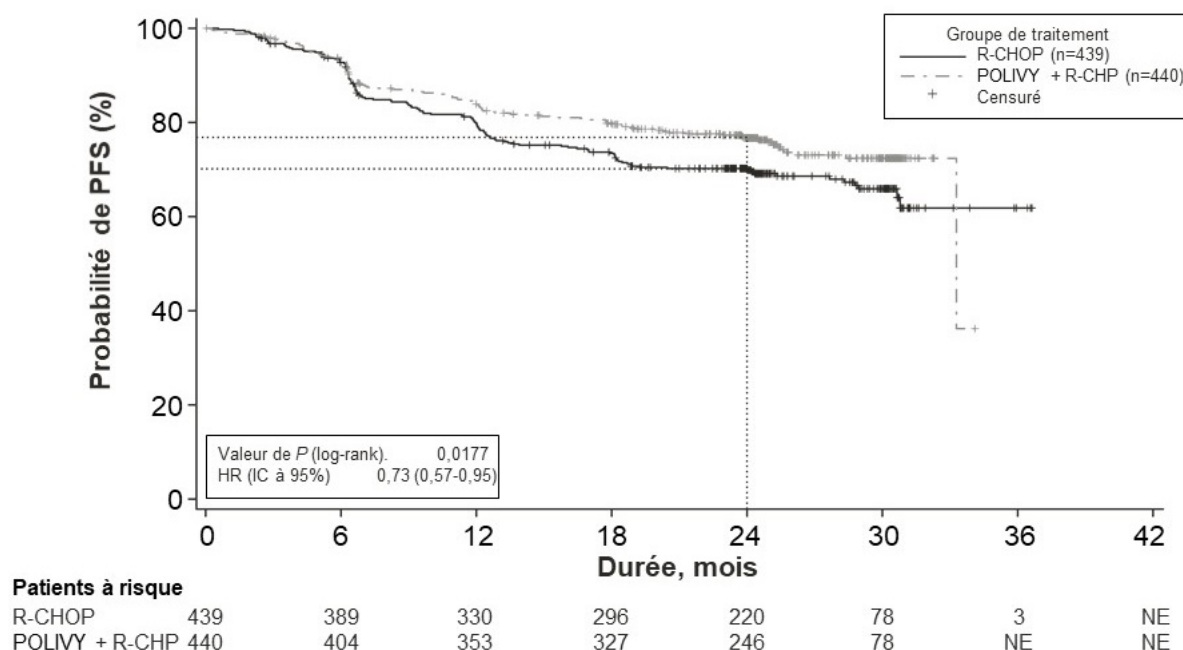
3) test du log-rank, stratifié

*Selon les critères de réponse de Lugano de 2014

**Stratifié en fonction du score IPI (2 vs 3-5), de la présence ou de l'absence de masse tumorale volumineuse, de la géographie

Lors de l'analyse intermédiaire, le principal critère secondaire d'évaluation de l'OS était insuffisamment développé et n'était pas statistiquement différent [hazard ratio stratifié de 0,94 (IC à 95 %, 0,65, 1,37) ; p=0,7524].

Figure 1 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (PFS) évaluée par l'INV dans l'étude GO39942 (POLARIX)



LDGCB en rechute ou réfractaire

L'efficacité de Polivy a été évaluée dans une étude internationale multicentrique menée en ouvert (GO29365), qui incluait une cohorte randomisée de 80 patients présentant un LDGCB précédemment traité. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Polivy plus BR ou BR seul pendant six cycles de 21 jours. Les patients étaient stratifiés en fonction de la durée de réponse au dernier traitement précédent, ≤ 12 mois ou > 12 mois.

Les patients éligibles n'étaient pas candidats à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et présentaient une maladie en rechute ou réfractaire après avoir reçu précédemment au moins une chimiothérapie systémique. L'étude n'incluait pas de patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique, présentant un lymphome du système nerveux central, un lymphome indolent transformé de grade 3b, une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire significative, des infections actives, des ASAT ou ALAT $> 2,5 \times$ LSN ou une bilirubine total $\geq 1,5 \times$ LSN, une créatinine $> 1,5 \times$ LSN (ou CICr < 40 mL/min) à moins que cela ne soit dû au lymphome sous-jacent.

Polivy a été administré par voie intraveineuse à la dose de 1,8 mg/kg au Jour 2 du Cycle 1 et au Jour 1 des Cycles 2 à 6. La bendamustine a été administrée par voie intraveineuse à la dose de 90 mg/m² par jour aux Jours 2 et 3 du Cycle 1 et aux Jours 1 et 2 des Cycles 2 à 6. Le rituximab a été administré à la dose de 375 mg/m² au Jour 1 des Cycles 1 à 6.

Parmi les 80 patients ayant été randomisés pour recevoir Polivy plus BR (n=40) ou BR seul (n=40), la majorité étaient caucasiens (71 %) et de sexe masculin (66 %). L'âge médian était de 69 ans (variant de 30 à 86 ans). Soixante-quatre des 80 patients (80 %) présentaient un statut de performance ECOG de 0-1 et 14 des 80 patients (18 %) un ECOG de 2. La majorité des patients (98 %) présentaient un LDGCB NOS. 48 % des patients présentaient un LDGCB de type ABC (activated B-cell) et 40 % un LDGCB de type GCB (germinal center B-cell). Les principales raisons pour lesquelles les patients n'étaient pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques incluaient l'âge (40 %), une réponse insuffisante au traitement de rattrapage (26 %) et un précédent échec de greffe (20 %). Le nombre de précédents traitements médian était de 2 (variant de 1 à 7), avec 29 % (n=23) des patients ayant reçu un précédent traitement, 25 % (n=20) en ayant reçu deux et 46 % (n=37) en ayant reçu trois ou plus. Tous les patients sauf un patient du groupe pola + BR de la phase II randomisée étaient naïfs de traitement à la bendamustine. 80 % des patients présentaient une maladie réfractaire. Pour les patients ayant reçu du polatuzumab vedotin plus BR et dont le nombre de lymphocytes CD3+ a été

analysé, le nombre absolu de lymphocytes CD3+ était > 200 cellules/μL chez 95 %, 79 % et 83 % des patients analysés respectivement avant le traitement (n = 134), à la fin du traitement (n = 72) et 6 mois après la fin du traitement (n = 18).

Le critère principal d'évaluation de l'étude était le taux de réponse complète (CR) à la fin du traitement (6 à 8 semaines après le Jour 1 du Cycle 6 ou la dernière dose de traitement à l'étude), tel qu'évalué par tomодensitométrie TEP/CT par un comité de revue indépendant (CRI).

Tableau 6 Résumé des données d'efficacité chez des patients présentant un LDGCB précédemment traité issues de l'étude GO29365

	Polivy + bendamustine + rituximab N=40	Bendamustine + rituximab N=40
Durée médiane d'observation de 22 mois		
Critère principal d'évaluation		
Taux de réponse complète* (évalué par le CRI) à la Fin du traitement**		
Répondeurs (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Différence de taux de réponse (%) [IC à 95 %]	22,5 [2,6 - 40,2]	
Valeur de p (test du Chi ² de CMH***)	0,0261	
Principaux critères secondaires et exploratoires d'évaluation		
Durée de la réponse (évaluée par l'INV)		
Nombre de patients inclus dans l'analyse	28	13
Nombre (%) de patients présentant un événement	17 (60,7)	11 (84,6)
DOR médiane (IC à 95 %), mois	10,3 (5,6 - NE)	4,1 (2,6 - 12,7)
HR [IC à 95 %]	0,44 [0,20 - 0,95]	
Valeur de p (test du log-rank, stratifié***)	0,0321	
Taux de réponse globale* (évalué par l'INV) à la Fin du traitement**		
Répondeurs (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Différence de taux de réponse (%) [IC à 95 %]	30,0 [9,5 - 47,4]	
Valeur de p (test du Chi ² CMH***)	0,0036	
Réponse complète (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Différence de taux de réponse (%) [IC à 95 %]	27,5 [7,7 - 44,7]	
Valeur de p (test du Chi ² CMH***)	0,0061	
Réponse partielle (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
IC à 95 % de Clopper-Pearson	[0,6 - 16,9]	[0,06 - 13,2]
Taux de meilleure réponse globale* (évalué par l'INV)		
Répondeurs (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Différence de taux de réponse (%) [IC à 95 %]	37,5 [15,6 - 54,7]	
Réponse complète (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
IC à 95 % de Clopper-Pearson	[40,9 - 73,0]	[9,1 - 35,7]
Réponse partielle (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
IC à 95 % de Clopper-Pearson	[4,2 - 26,8]	[4,2 - 26,8]

IC : Intervalle de confiance ; CMH : Cochran-Mantel-Haenszel ; CR : Réponse Complète ; DOR : Durée de Réponse ; HR : Hazard Ratio ; INV : Investigateur ; CRI : Comité de revue indépendant ; NE : Non évaluable ; PR : Réponse Partielle

*Selon les critères de Lugano 2014 modifiés : Confirmation requise sur la moelle osseuse de la CR observée par TEP-TDM. La PR par TEP-TDM nécessitait de répondre à la fois aux critères TEP-TDM et TDM.

**6-8 semaines après le Jour 1 du Cycle 6 ou le dernier traitement à l'étude

*** Stratification par la durée de réponse au précédent traitement (≤ 12 mois vs > 12 mois)

La survie globale (OS) était un critère exploratoire dont l'erreur de type 1 n'était pas contrôlée. L'OS médiane dans le bras Polivy plus BR était de 12,4 mois (IC à 95 % de 9,0-NE) versus 4,7 mois (IC à 95 % de 3,7-8,3 mois) dans le bras contrôle. L'hazard ratio de l'OS (estimation non ajustée) était de

0,42. Lorsque l'on tient compte de l'influence des covariables à l'inclusion l'hazard ratio de l'OS était ajusté à 0,59. Les covariables comportaient le statut réfractaire primaire, le nombre de lignes de traitement antérieures, l'IPI (International Prognostic Index) et la transplantation antérieure de cellules souches hématopoïétiques.

La survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur était un critère exploratoire dont l'erreur de type 1 n'était pas contrôlée. La PFS médiane dans le bras Polivy plus BR était de 7,6 mois (IC à 95 % de 6,0-17,0) versus 2,0 mois (IC à 95 % de 1,5-3,7 mois) dans le bras contrôle. L'hazard ratio de la PFS (estimation non ajustée) était de 0,34.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité de réponse immunitaire chez les patients traités par le polatuzumab vedotin. Dans les études GO39442 (POLARIX) et GO29365, des anticorps anti-polatuzumab vedotin ont été détectés respectivement chez 1,4 % des patients (6/427) et chez 5,2 % des patients (12/233), parmi lesquels aucun anticorps neutralisant n'a été détecté. En raison du nombre limité de patients positifs aux anticorps anti-polatuzumab vedotin, aucune conclusion ne peut être tirée quant à un effet potentiel de l'immunogénicité sur l'efficacité ou la sécurité.

Les résultats des essais d'immunogénicité dépendent fortement de plusieurs facteurs, parmi lesquels la sensibilité et la spécificité de l'essai, la méthodologie de l'essai, la manipulation des échantillons, le moment de recueil des échantillons, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, des comparaisons de l'incidence des anticorps dirigés contre le polatuzumab vedotin avec l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres produits peuvent être trompeuses.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition plasmatique à la MMAE conjuguée à l'anticorps (acMMAE) a augmenté de manière proportionnelle à la dose pour des doses de polatuzumab vedotin comprises entre 0,1 et 2,4 mg/kg. Après la première dose de polatuzumab vedotin de 1,8 mg/kg, la concentration maximale moyenne (C_{max}) de l'acMMAE était de 803 (\pm 233) ng/mL et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps entre le temps zéro et l'infini (ASC_{inf}) était de 1 860 (\pm 966) jours•ng/mL. Sur la base de l'analyse PK de population, l'ASC de l'acMMAE au Cycle 3 a augmenté d'environ 30 % par rapport à l'ASC du Cycle 1 et atteint plus de 90 % de l'ASC du Cycle 6. La demi-vie terminale au Cycle 6 était d'environ 12 jours (IC à 95 % de 8,1-19,5 jours) pour l'acMMAE. Sur la base de l'analyse PK de population, la concentration de l'acMMAE prévue à la fin du Cycle 6 correspond à environ 80% de la valeur théorique à l'état d'équilibre. Les expositions à la MMAE non conjuguée, le composant cytotoxique du polatuzumab vedotin, ont augmenté proportionnellement à la dose pour des doses de polatuzumab vedotin comprises entre 0,1 et 2,4 mg/kg. Les concentrations plasmatiques de la MMAE ont suivi une cinétique limitée par la vitesse de formation. Après la première dose de polatuzumab vedotin de 1,8 mg/kg, la C_{max} était de 6,82 (\pm 4,73) ng/mL, le délai avant d'atteindre la concentration plasmatique maximale était d'environ 2,5 jours et la demi-vie terminale était d'environ 4 jours. Les expositions plasmatiques à la MMAE non conjuguée sont < 3% des expositions à l'acMMAE. Sur la base de l'analyse PK de population, l'exposition plasmatique (ASC) à la MMAE non conjuguée diminue après administrations répétées toutes les trois semaines.

Sur la base de simulations pharmacocinétiques de population, une analyse post-hoc a prévu une augmentation ne dépassant pas 55 % de l'exposition à la MMAE non conjuguée chez les patients pesant plus de 100 kg.

Absorption

Polivy est administré en perfusion intraveineuse. Aucune étude n'a été réalisée avec d'autres voies d'administration.

Distribution

L'estimation sur la population du volume central de distribution de l'acMMAE était de 3,15 L, ce qui est approximativement égal au volume plasmatique. *In vitro*, la MMAE est modérément liée (71 %-77 %) aux protéines plasmatiques humaines. La MMAE ne se partitionne pas de manière significative dans les cellules sanguines *in vitro* ; le rapport sang/plasma est compris entre 0,79 à 0,98.

Les données *in vitro* indiquent que la MMAE est un substrat de la P-gp, mais n'inhibe pas la P-gp aux concentrations cliniquement pertinentes.

Biotransformation

Un catabolisme du polatuzumab vedotin est attendu chez les patients conduisant à la production de petits peptides, d'acides aminés, de MMAE non conjuguée et de catabolites liés à la MMAE non conjuguée. Les taux de métabolites de MMAE n'ont pas été mesurés dans le plasma humain.

Les études *in vitro* indiquent que la MMAE est un substrat du CYP3A4/5, mais n'induit pas les enzymes CYP majeures. La MMAE est un inhibiteur faible temps-dépendant du CYP3A4/5, mais il n'inhibe pas le CYP3A4/5 de manière compétitive aux concentrations cliniquement pertinentes.

La MMAE n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6.

Élimination

Sur la base d'une analyse PK de population, le conjugué (acMMAE) est essentiellement éliminé par une voie de clairance linéaire non spécifique avec une valeur de 0,9 L/jour. Les études *in vivo* menées chez le rat ayant reçu le polatuzumab vedotin (avec marquage radioactif sur la MMAE) démontrent que la majeure partie de la radioactivité est excrétée dans les fèces et une partie mineure dans l'urine.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite sur la pharmacocinétique du polatuzumab vedotin dans la population pédiatrique (moins de 18 ans).

Sujets âgés

L'âge n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de l'acMMAE et de la MMAE non conjuguée, sur la base d'analyses PK de population chez des patients âgés de 19 à 89 ans. Il n'a pas été observé de différence significative de pharmacocinétique de l'acMMAE et de la MMAE non conjuguée parmi les patients âgés de < 65 ans (n=394) et les patients âgés de ≥ 65 ans (n=495) sur la base d'analyses PK de population.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CLCr 60-89 mL/min, n=361) ou modérée (CLCr 30- 59 mL/min, n=163), l'exposition à l'acMMAE et à la MMAE non conjuguée sont similaires à celles de patients ayant une fonction rénale normale (CLCr ≥ 90 mL/min, n=356), sur la base d'analyses PK de population. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'impact de l'insuffisance rénale sévère (CLCr 15-29 mL/min, n=4) sur la PK. Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale et/ou en dialyse.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère [ASAT ou ALAT > 1,0 à 2,5 × LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 × LSN, n=133], les expositions à l'acMMAE sont similaires, tandis que l'ASC de la MMAE non conjuguée est supérieure de 40 % au maximum par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (n=737), sur la base d'analyses PK de population.

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'impact de l'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5-3 × LSN, n=11) sur la PK. Les données disponibles sont limitées concernant des patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou ayant reçu une greffe de foie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Chez le rat et le singe cynomolgus, les toxicités systémiques prédominantes associées à l'administration de MMAE et de polatuzumab vedotin comprenaient une toxicité réversible sur la moelle osseuse et des effets associés sur les cellules du sang périphérique.

Génotoxicité

Aucune étude de mutagenicité n'a été réalisée avec le polatuzumab vedotin. La MMAE ne s'est pas montrée mutagène dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) ni le test de mutation directe sur le lymphome de souris L5178Y.

La MMAE s'est montrée génotoxique dans l'étude du micronoyau sur moelle osseuse de rat, probablement par un mécanisme aneugénique. Ce mécanisme est cohérent avec l'effet pharmacologique de la MMAE en tant qu'agent perturbateur des microtubules.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le polatuzumab vedotin et/ou la MMAE.

Altération de la fertilité

Aucune étude de fertilité dédiée chez les animaux n'a été réalisée avec le polatuzumab vedotin. Toutefois, les résultats d'une étude de 4 semaines à doses répétées chez le rat indiquent que le polatuzumab vedotin a le potentiel d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez le mâle. La dégénérescence des tubules séminifères testiculaires ne s'est pas inversée après une période de 6 semaines sans traitement et a été corrélée avec une diminution du poids des testicules ainsi qu'avec les résultats bruts de l'autopsie montrant des testicules petits et/ou mous chez les mâles ayant reçu ≥ 2 mg/kg.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de tératogénicité dédiée chez les animaux n'a été réalisée avec le polatuzumab vedotin. Toutefois, le traitement de rates gestantes avec la MMAE à la dose de 0,2 mg/kg a entraîné une létalité embryonnaire et des malformations fœtales, incluant une langue saillante, des anomalies de rotation des membres, un laparoschisis et une agnathie. L'exposition systémique (ASC) chez le rat à une dose de 0,2 mg/kg de MMAE correspond à environ 50 % de l'ASC chez les patients ayant reçu la dose recommandée de 1,8 mg/kg de Polivy tous les 21 jours.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide succinique
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Saccharose
Polysorbate 20 (E432)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé

30 mois

Solution reconstituée

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation et de pré-utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), sauf si la reconstitution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 72 heures maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et jusqu'à 24 heures à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C).

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation et de pré-utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. La stabilité physico-chimique de la solution préparée a été démontrée pour les durées indiquées dans le Tableau 7. La solution diluée doit être jetée si le temps de conservation dépasse les limites indiquées dans le Tableau 7.

Tableau 7 Durées pendant lesquelles la stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion préparée a été démontrée

Diluants utilisés pour préparer la solution pour perfusion	Conditions de conservation de la solution pour perfusion¹
Chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %)	Jusqu'à 72 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 4 heures à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C)
Chlorure de sodium 4,5 mg/mL (0,45%)	Jusqu'à 72 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 8 heures à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C)
Glucose à 5 %	Jusqu'à 72 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 8 heures à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C)

¹ Pour garantir la stabilité du produit, ne pas dépasser les durées de conservation spécifiées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Polivy 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion :

Flacon de 6 mL (incolore, verre de Type 1) fermé par un bouchon (laminé de fluororésine), avec joint en aluminium et capsule flip-off en plastique, contenant 30 mg de polatuzumab vedotin. Boîte d'un flacon.

Polivy 140 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion :

Flacon de 20 mL (incolore, verre de Type 1) fermé par un bouchon (laminé de fluororésine), avec joint en aluminium et capsule flip-off en plastique, contenant 140 mg de polatuzumab vedotin. Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions générales

Polivy contient un agent cytotoxique. Il doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation d'agents cytotoxiques. Des procédures appropriées pour la manipulation et l'élimination des médicaments antinéoplasiques et cytotoxiques doivent être appliquées.

Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et est destiné à une administration unique. Une technique aseptique appropriée doit être utilisée tout au long de la manipulation de ce médicament.

Polivy doit être reconstitué en utilisant de l'eau stérile pour préparation injectable et dilué dans une poche de perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou du glucose à 5 % avant administration.

La solution reconstituée et la solution pour perfusion ne doivent pas être congelées ni exposées à la lumière directe du soleil.

Instructions pour la reconstitution

- Polivy 30 mg : À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 1,8 mL d'eau stérile pour préparation injectable dans le flacon de Polivy de 30 mg, pour obtenir une solution à usage unique contenant 20 mg/mL de polatuzumab vedotin. Diriger le flux vers la paroi du flacon et non directement sur le lyophilisat.
- Polivy 140 mg : À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 7,2 mL d'eau stérile pour préparation injectable dans le flacon de Polivy de 140 mg, pour obtenir une solution à usage unique contenant 20 mg/mL de polatuzumab vedotin. Diriger le flux vers la paroi du flacon et non directement sur le lyophilisat.
- Mélanger délicatement en faisant tourner le flacon jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter.

- Vérifier l'absence de décoloration ou de particules dans la solution reconstituée. La solution reconstituée doit être incolore à légèrement brunâtre, transparente à légèrement opalescente, et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la solution reconstituée en cas de décoloration ou de turbidité, ni si elle contient des particules visibles.

Instructions pour la dilution

1. Polivy doit être dilué à une concentration finale de 0,72-2,7 mg/mL dans une poche de perfusion intraveineuse, avec un volume minimal de 50 mL, contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL, ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL, ou du glucose à 5 %.
2. Déterminer le volume de solution reconstituée à 20 mg/mL nécessaire en fonction de la dose requise (voir ci-dessous) :

$$\text{Volume de Polivy (mL) reconstituée à diluer} = \frac{\text{Dose de Polivy (mg/kg)} \times \text{poids du patient (kg)}}{\text{Concentration de la solution reconstituée (20 mg/mL)}}$$

3. Extraire le volume requis de solution reconstituée du flacon de Polivy à l'aide d'une seringue stérile et le diluer dans la poche de perfusion intraveineuse. Éliminer toute quantité inutilisée restant dans le flacon.
4. Mélanger délicatement la poche de perfusion intraveineuse en la retournant lentement. Ne pas agiter.
5. S'assurer de l'absence de particules dans la poche de perfusion intraveineuse, la jeter si des particules sont présentes.

Éviter le transport de la solution préparée pour perfusion, car l'agitation peut entraîner une agrégation. Si la perfusion préparée doit être transportée, éliminer l'air de la poche de perfusion et limiter le transport à 30 minutes à une température ambiante (entre 9 °C et 25 °C) ou à 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Si l'air a été éliminé, un set de perfusion avec perforateur est nécessaire pour garantir l'administration de la dose exacte. La durée de conservation totale plus les durées de transport du produit dilué ne doivent pas dépasser la durée de conservation spécifiée dans le Tableau 7 (voir rubrique 6.3).

Polivy doit être administré par le biais d'une ligne de perfusion dédiée équipée d'un filtre d'appoint ou en ligne stérile, apyrogène, à faible fixation protéique (taille de pores de 0,2 ou 0,22 micromètres) et d'un cathéter.

Polivy est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) ou polyoléfines comme le polyéthylène (PE) et le polypropylène. En outre, aucune incompatibilité n'a été observée avec les sets de perfusion en PVC, PE, polyuréthane, polybutadiène, acrylonitrile butadiène styrène, polycarbonate, polyétheruréthane, éthylène propylène fluoré ou polytétrafluoréthylène et avec les filtres à membrane constitués de polyéther sulfone ou de polysulfone.

Élimination

Polivy est à usage unique.

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

EU/1/19/1388/001

EU/1/19/1388/002

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

Date de première autorisation : 16 janvier 2020

Date du dernier renouvellement : 3 décembre 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) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET 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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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.

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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Polivy 140 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
polatuzumab vedotin

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

Chaque flacon contient 140 mg de polatuzumab vedotin.
Après reconstitution, chaque mL de solution contient 20 mg de polatuzumab vedotin.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

acide succinique, hydroxyde de sodium, saccharose, polysorbate 20.

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

Cytotoxique
Ne pas agiter

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur 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**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

EU/1/19/1388/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**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 FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Polivy 140 mg poudre pour solution à diluer
polatuzumab vedotin
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

IV après reconstitution et dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

140 mg

6. AUTRE

Cytotoxique

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Polivy 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
polatuzumab vedotin

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

Chaque flacon contient 30 mg de polatuzumab vedotin.
Après reconstitution, chaque mL de solution contient 20 mg de polatuzumab vedotin.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

acide succinique, hydroxyde de sodium, saccharose, polysorbate 20.

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

Cytotoxique
Ne pas agiter

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur 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**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

EU/1/19/1388/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**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 FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Polivy 30 mg poudre pour solution à diluer
polatuzumab vedotin
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

IV après reconstitution et dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 mg

6. AUTRE

Cytotoxique

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Polivy 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Polivy 140 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

polatuzumab 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 que ce médicament ne vous soit administré 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 ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à 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 Polivy et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Polivy ne vous soit administré
3. Comment Polivy vous est administré
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Polivy
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Qu'est-ce que Polivy

Polivy est un médicament anticancéreux qui contient la substance active « polatuzumab vedotin ».

Il est toujours administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux – voir ci-dessous « Quels sont les autres médicaments administrés avec Polivy ».

Dans quels cas Polivy est-il utilisé

Polivy est utilisé pour traiter un « lymphome diffus à grandes cellules B » qui n'a jamais été traité précédemment.

Polivy est également utilisé pour traiter un « lymphome diffus à grandes cellules B » qui récidive ou qui ne s'est pas amélioré :

- après au moins un précédent traitement, et
- lorsqu'une greffe de cellules souches n'est pas possible.

Le « lymphome diffus à grandes cellules B » est un cancer qui provient des « lymphocytes B » aussi appelés cellules B. Il s'agit d'un type de cellules sanguines.

Comment Polivy agit-il

Polivy contient ce qu'on appelle un « anticorps monoclonal » et une substance destinée à s'attaquer au cancer, appelée la « MMAE ».

- L'« anticorps monoclonal » du médicament s'attache à une cible située sur les cellules B.
- Une fois attaché aux cellules B, le médicament libère la « MMAE » dans les cellules B et les tue.

Quels sont les autres médicaments administrés avec Polivy

Polivy est administré en association à d'autres médicaments anticancéreux :

- rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone en présence d'un « lymphome diffus à grandes cellules B » qui n'a jamais été traité précédemment.
- rituximab et bendamustine en présence d'un « lymphome diffus à grandes cellules B » qui récidive ou qui ne s'est pas amélioré, après au moins un précédent traitement – et lorsqu'une greffe de cellules souches n'est pas possible.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Polivy ne vous soit administré

Polivy ne doit pas vous être administré

- si vous êtes allergique au polatuzumab vedotin ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous présentez actuellement une infection sévère active.

Si vous êtes dans l'un des cas mentionnés ci-dessus, Polivy ne doit pas vous être administré. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant que Polivy ne vous soit administré.

Avertissements et précautions

Si vous êtes concernés par l'une des situations suivantes (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère avant que Polivy ne vous soit administré :

- vous avez déjà eu des problèmes cérébraux ou nerveux, comme :
 - des problèmes de mémoire
 - des difficultés à vous déplacer ou des sensations particulières dans le corps, telles qu'une sensation de picotements, de brûlure, une douleur et un malaise, même après une simple pression
 - des problèmes de vue
- vous avez déjà eu des problèmes hépatiques
- vous pensez que vous avez actuellement une infection ou si vous avez eu des infections durables ou répétées comme de l'herpès (voir « Infections » à la rubrique 4)
- vous devez recevoir un vaccin ou vous savez que vous devez en recevoir un dans un avenir proche

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère avant que Polivy ne vous soit administré.

Faites attention aux effets secondaires suivants

Polivy peut provoquer certains effets secondaires graves que vous devez signaler immédiatement à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ils comprennent :

Myélosuppression

La myélosuppression est une affection au cours de laquelle la production de cellules sanguines est diminuée, conduisant à un nombre réduit de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Votre médecin réalisera des analyses sanguines pour contrôler votre numération sanguine.

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère en cas de :

- frissons ou grelottements
- fièvre
- maux de tête
- sensation de fatigue
- sensation de vertige
- pâleur
- saignements inhabituels, hématomes sous la peau, saignement plus long que d'habitude après une prise de sang, ou saignement des gencives.

Neuropathie périphérique

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère en cas de problèmes associés à une modification de la sensibilité de votre peau, en particulier au niveau des mains ou des pieds, tels que :

- engourdissement
- picotements
- sensation de brûlure
- douleur
- malaise ou faiblesse.
- difficultés à marcher.

Si vous présentez l'un de ces symptômes avant le traitement par Polivy, informez immédiatement votre médecin si vous remarquez un quelconque changement de ces symptômes.

Si vous présentez des symptômes de neuropathie périphérique, votre médecin peut réduire votre dose.

Infections

Les signes et symptômes d'infections varient d'une personne à une autre. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous développez des symptômes d'infection, tels que :

- fièvre
- toux
- douleurs thoraciques
- fatigue
- éruption cutanée douloureuse
- maux de gorge
- sensation de brûlure au moment d'uriner
- sensation de faiblesse ou malaise général.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une infection au niveau du cerveau, très rare et engageant le pronostic vital, qui est survenue chez un patient traité par Polivy en association avec la bendamustine et un autre médicament appelé obinutuzumab.

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère en cas de :

- perte de mémoire
- difficultés à parler
- difficultés à marcher

- problèmes de vue.

Si vous présentez l'un de ces symptômes avant le traitement par Polivy, informez immédiatement votre médecin si vous constatez qu'ils ont changé. Un traitement médical peut être nécessaire.

Syndrome de lyse tumorale

Certaines personnes peuvent développer des taux inhabituels de certaines substances (comme le potassium et l'acide urique) dans le sang, en raison de la destruction rapide des cellules cancéreuses au cours du traitement. C'est ce que l'on appelle le « syndrome de lyse tumorale ». Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère réalisera des analyses sanguines pour surveiller l'apparition de ce syndrome.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, des réactions allergiques ou anaphylactiques (allergies plus sévères) peuvent survenir. Votre médecin ou votre infirmière surveillera l'apparition d'effets indésirables au cours de la perfusion et dans les 30 à 90 minutes suivant son arrêt. Si vous développez une réaction grave, votre médecin pourra arrêter le traitement par Polivy.

Atteinte hépatique

Ce médicament peut provoquer une inflammation ou des lésions des cellules hépatiques ayant une incidence sur la fonction normale du foie. Les cellules hépatiques lésées peuvent laisser échapper dans le sang des quantités élevées de certaines substances (enzymes hépatiques et bilirubine) pouvant être détectées par des analyses sanguines.

Dans la plupart des cas, vous n'aurez aucun symptôme, mais informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez :

- un jaunissement de la peau et du blanc de l'œil (jaunisse).

Votre médecin réalisera des analyses sanguines pour évaluer votre fonction hépatique avant et régulièrement au cours du traitement.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'existe aucune information sur son utilisation dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Polivy

Autres médicaments et vaccins

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Informez votre médecin ou infirmier/ère également si vous devez recevoir un vaccin ou si vous pensez devoir en recevoir un dans un avenir proche.

Contraception (hommes et femmes)

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace au cours du traitement et pendant 9 mois après la dernière dose de Polivy.

Les hommes doivent utiliser une contraception au cours du traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de Polivy.

Grossesse

Il est important d'informer votre médecin avant et au cours du traitement si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. En effet, Polivy peut être nocif pour votre bébé. N'utilisez pas ce médicament si vous êtes enceinte, sauf si vous et votre médecin établissez que le bénéfice pour vous l'emporte sur le risque possible pour l'enfant à naître.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement par Polivy et pendant au moins 3 mois après la dernière dose, car une petite quantité de Polivy peut passer dans le lait maternel.

Fertilité

Il est conseillé aux hommes de faire conserver des échantillons de sperme avant le traitement avec ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Polivy a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules y compris un vélo et à utiliser des outils ou machines.

- Si vous présentez des réactions liées à la perfusion ou des lésions nerveuses, ou si vous vous sentez fatigué(e), faible ou avez une sensation de vertige (voir rubrique 4), vous ne devez pas conduire un véhicule, vous déplacer à vélo ou utiliser des outils ou machines avant la fin de la réaction.

Pour plus d'information sur ces effets indésirables, reportez-vous à la rubrique 4.

Polivy contient du sodium

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

3. Comment Polivy vous est administré

Polivy est administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration de ce type de traitement.

Il est administré dans une veine sous forme de goutte-à-goutte, sur une période de 90 minutes.

Quelle quantité de Polivy vous allez recevoir

La dose de ce médicament dépend de votre poids.

- La dose de départ habituelle est de 1,8 mg par kilogramme de poids corporel.
- Si vous présentez une neuropathie périphérique, votre médecin pourra réduire votre dose.

À quelle fréquence Polivy vous est administré

- Chaque cycle a une durée de 21 jours.
- Vous recevrez 6 cycles de traitement de Polivy en association à d'autres médicaments.

Quels sont les autres médicaments administrés avec Polivy

- rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone en présence d'un « lymphome diffus à grandes cellules B » qui n'a jamais été traité précédemment, ou
- rituximab et bendamustine en présence d'un « lymphome diffus à grandes cellules B » qui récidive ou qui ne s'est pas amélioré, après au moins un précédent traitement – et lorsqu'une greffe de cellules souches n'est pas possible.

Si vous oubliez une dose de Polivy

- Si vous manquez un rendez-vous, veuillez en prendre un autre immédiatement.
- Afin de garantir la pleine efficacité du traitement, il est important que vous n'omettiez aucune dose.

Si vous arrêtez de recevoir Polivy

N'arrêtez pas le traitement par Polivy sans en avoir discuté au préalable avec votre médecin. L'arrêt du traitement peut aggraver votre état.

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

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec ce médicament :

Effets indésirables graves

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère immédiatement si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants ; un traitement médical d'urgence peut être nécessaire. Il peut s'agir de symptômes nouveaux ou d'une modification de vos symptômes actuels.

- réactions liées à la perfusion – votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera l'apparition de ces réactions dans les 30 à 90 minutes suivant son arrêt
- fièvre ou frissons
- éruption cutanée, urticaire
- infections sévères
- pneumopathie (infection des poumons)
- infection par le virus de l'herpès
- infections virales
- infection des voies respiratoires supérieures
- infection cutanée
- infection urinaire
- saignement inhabituel ou apparition de bleus sous la peau
- pertes de mémoire, difficultés pour parler, difficultés pour marcher ou problèmes de vue
- coloration jaune de votre peau ou du blanc de l'œil
- essoufflement et difficultés à respirer

Autres effets indésirables :

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- pneumopathie (infection des poumons)
- nez qui coule, éternuements, maux de gorge et toux (infection des voies respiratoires supérieures)
- engourdissement, fourmillements, sensation de brûlure, douleur, gêne ou faiblesse et/ou difficultés à marcher (neuropathie périphérique)
- fièvre
- toux
- vomissements
- diarrhées ou constipation
- ulcérations ou inflammation de la bouche et/ou de l'intestin (mucite)
- envie de vomir (nausées)
- douleur abdominale (au ventre)
- sensation de fatigue
- perte d'appétit
- perte de poids
- réactions liées à la perfusion
- rhume
- chute de cheveux
- modifications au niveau des résultats de vos analyses de sang :
 - faibles taux de tous les types de globules blancs (combinés)
 - faibles taux de neutrophiles (un type de globules blancs), avec ou sans fièvre
 - faible taux de plaquettes (un type de cellules sanguines qui favorise la coagulation du sang)
 - faibles taux de globules rouges (anémie)
 - faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- infection sévère (septicémie)
- infection urinaire
- infections virales
- infection par le virus de l'herpès
- infections cutanées
- inflammation des poumons
- essoufflement et difficultés à respirer
- sensation de vertige
- rétention de liquide occasionnant un gonflement de la partie inférieure des jambes ou des mains (œdème périphérique)
- taux de transaminases élevé dans le sang
- douleurs articulaires
- démangeaisons
- frissons
- éruption cutanée
- peau sèche
- douleurs musculaires
- modifications au niveau des résultats de vos analyses de sang :
 - diminution du taux de toutes les cellules sanguines (pancytopénie)
 - faibles taux de lymphocytes (un type de globules blancs)
 - faible taux de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
 - faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie)
 - faible taux d'albumine dans le sang (hypoalbuminémie)
 - taux élevé de l'enzyme lipase dans le sang

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- vision floue

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère immédiatement si vous remarquez l'un des effets indésirables indiqués ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à 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 Polivy

Polivy est conservé par les professionnels de santé au sein de leur établissement. Les conditions de conservation sont les suivantes :

- 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 l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (à une température entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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 Polivy

- La substance active est le polatuzumab vedotin.
- Polivy 30 mg : Chaque flacon contient 30 milligrammes (mg) de polatuzumab vedotin.
- Polivy 140 mg : Chaque flacon contient 140 milligrammes (mg) de polatuzumab vedotin.
- Après reconstitution, chaque millilitre (mL) contient 20 mg de polatuzumab vedotin.
- Les autres composants sont : acide succinique, hydroxyde de sodium, saccharose, polysorbate 20. Voir la rubrique « Polivy contient du sodium »

Comment se présente Polivy et contenu de l'emballage extérieur

Polivy poudre pour solution à diluer pour perfusion se présente sous la forme d'une poudre blanche à légèrement grisâtre dans un flacon en verre.

Chaque boîte de Polivy contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel : +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r.o.
Tél. : +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tél. : +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tél. : + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tél. : +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél. : +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tél. : +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tél. : +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tél. : +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tél. : +36 - 1 279 4500

Malte

Irreferi għall-Irlanda

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tél. : +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tél. : +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tél. : +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tél. : +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tél. : +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tél. : +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tél. : +421 - 2 52638201

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Τέλ. : +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tél. : +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Τέλ. : +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Τέλ. : +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Τέλ. : +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

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/>

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de la santé uniquement:

Des procédures appropriées pour la manipulation et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être utilisées.

Instructions pour la reconstitution

- Polivy 30 mg : À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 1,8 mL d'eau stérile pour préparation injectable dans le flacon de Polivy de 30 mg, pour obtenir une solution à usage unique contenant 20 mg/mL de polatuzumab vedotin. Diriger le flux vers la paroi du flacon et non directement sur le lyophilisat.
- Polivy 140 mg : À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 7,2 mL d'eau stérile pour préparation injectable dans le flacon de Polivy de 140 mg, pour obtenir une solution à usage unique contenant 20 mg/mL de polatuzumab vedotin. Diriger le flux vers la paroi du flacon et non directement sur le lyophilisat.
- Mélanger délicatement en faisant tourner le flacon jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter.
- Vérifier l'absence de décoloration ou de particules dans la solution reconstituée. La solution reconstituée doit être incolore à légèrement brunâtre, transparente à légèrement opalescente, et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la solution reconstituée en cas de décoloration ou de turbidité, ni si elle contient des particules visibles.

Instructions pour la dilution

1. Polivy doit être dilué à une concentration finale de 0,72-2,7 mg/mL dans une poche de perfusion intraveineuse, avec un volume minimal de 50 mL, contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL, ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL, ou du glucose à 5 %.
2. Déterminer le volume de solution reconstituée à 20 mg/mL nécessaire en fonction de la dose requise (voir ci-dessous) :

$$\text{Volume de Polivy (mL) reconstituée à diluer} = \frac{\text{Dose de Polivy (mg/kg)} \times \text{poids du patient (kg)}}{\text{Concentration de la solution reconstituée (20 mg/mL)}}$$

3. Extraire le volume requis de solution reconstituée du flacon de Polivy à l'aide d'une seringue stérile et le diluer dans la poche de perfusion intraveineuse. Éliminer toute quantité inutilisée restant dans le flacon.
4. Mélanger délicatement la poche de perfusion intraveineuse en la retournant lentement. Ne pas agiter.
5. S'assurer de l'absence de particules dans la poche de perfusion intraveineuse, la jeter si des particules sont présentes.

Solution reconstituée

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation et de pré-utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), sauf si la reconstitution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 72 heures maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et jusqu'à 24 heures à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C).

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation et de pré-utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), sauf si la dilution a eu lieu

dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. La stabilité physico-chimique de la solution préparée a été démontrée pour les durées indiquées dans le Tableau 1. La solution diluée de Polivy doit être jetée si le temps de conservation dépasse les limites indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Durées pendant lesquelles la stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion préparée a été démontrée

Diluant utilisé pour préparer la solution pour perfusion	Conditions de conservation de la solution pour perfusion¹
Chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %)	Jusqu'à 72 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 4 heures à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C)
Chlorure de sodium 4,5 mg/mL (0,45%)	Jusqu'à 72 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 8 heures à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C)
Glucose à 5 %	Jusqu'à 72 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 8 heures à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C)

¹ Pour garantir la stabilité du produit, ne pas dépasser les durées de conservation spécifiées.