

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Blenrep 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Blenrep 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le belantamab mafodotin est un anticorps conjugué qui contient du belantamab, un anticorps monoclonal humanisé afucosylé de type IgG1 κ dirigé contre l'antigène de maturation des cellules B (BCMA), produit par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire de mammifère (ovaire de hamster chinois), conjugué au maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (mMMAF).

Blenrep 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre contient 70 mg de belantamab mafodotin.

Après reconstitution avec 1,4 mL d'eau pour préparation injectable, chaque mL de solution contient 50 mg de belantamab mafodotin.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de solution reconstituée contient 0,28 mg de polysorbate 80 par 1,4 mL de solution prélevable.

Blenrep 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre contient 100 mg de belantamab mafodotin.

Après reconstitution avec 2 mL d'eau pour préparation injectable, chaque mL de solution contient 50 mg de belantamab mafodotin.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de solution reconstituée contient 0,4 mg de polysorbate 80 par 2 mL de solution prélevable.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

Poudre lyophilisée blanche à jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Blenrep est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire :

- en association au bortézomib et à la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins une thérapie antérieure ; et
- en association au pomalidomide et à la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins une thérapie antérieure incluant le lénalidomide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Blenrep doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple.

Soins de support recommandés

Un examen ophtalmologique (incluant une évaluation de l'acuité visuelle et un examen à la lampe à fente) doit être réalisé par un ophtalmologue avant chacune des 4 premières doses de traitement par Blenrep, et par la suite selon la situation clinique (voir rubrique 4.4).

Posologie

L'administration de Blenrep doit être poursuivie selon le calendrier recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Blenrep est administré en association avec d'autres traitements (voir Tableau 1). Pour les autres médicaments administrés avec Blenrep, voir la rubrique 5.1 ainsi que les Résumés des Caractéristiques du Produit en vigueur respectifs.

Tableau 1 : Schéma posologique initial recommandé pour Blenrep en association avec d'autres traitements

Traitements en association	Schéma posologique initial recommandé
Avec le bortézomib et la dexaméthasone (BVd) ^a (Durée du cycle = 3 semaines)	2,5 mg/kg administrés une fois toutes les 3 semaines
Avec le pomalidomide et la dexaméthasone (BPd) (Durée du cycle = 4 semaines)	Cycle 1 : 2,5 mg/kg administrés une fois À partir du Cycle 2 : 1,9 mg/kg administrés une fois toutes les 4 semaines

^a Le bortézomib et la dexaméthasone sont administrés pendant les 8 premiers cycles.

Si une dose prévue de Blenrep est manquée pour des raisons autres que des effets indésirables, il est recommandé de reprendre Blenrep au début du prochain cycle de traitement prévu.

Si une dose prévue de Blenrep est manquée en raison d'effets indésirables, il est recommandé de reprendre Blenrep au début du prochain cycle de traitement prévu, après résolution des effets indésirables (voir Tableau 3).

Adaptations posologiques

Des adaptations posologiques sont nécessaires pour la quasi-totalité des patients afin de gérer la sécurité et la tolérance. Les niveaux de réduction de dose pour Blenrep sont présentés dans le Tableau 2. Les adaptations posologiques recommandées pour la prise en charge des effets indésirables sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 2 : Schéma de réduction de dose pour Blenrep

	Association avec le bortézomib et la dexaméthasone	Association avec le pomalidomide et la dexaméthasone
Posologie initiale recommandée	2,5 mg/kg tous les 3 semaines	2,5 mg/kg une fois pour le cycle 1 puis 1,9 mg/kg une fois toutes les 4 semaines à partir du cycle 2
Niveau 1 de réduction de dose	1,9 mg/kg tous les 3 semaines	1,9 mg/kg toutes les 8 semaines
Niveau 2 de réduction de dose	NA ^a	1,4 mg/kg toutes les 8 semaines

NA = Non applicable.

^a Il n'y a pas de réduction de dose pour le Niveau 2.

Effets indésirables oculaires

Les événements oculaires ont été classés en fonction des résultats des examens ophtalmologiques, qui comprennent la combinaison des résultats des examens de la cornée et de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC). Les résultats des examens ophtalmologiques du patient doivent être examinés par le médecin traitant avant de déterminer la dose de Blenrep.

Les anomalies observées à l'examen de la cornée peuvent ou non être accompagnés de changements de la MAVC. La sévérité des effets indésirables oculaires est définie par l'œil le plus sévèrement atteint, car les deux yeux peuvent ne pas être atteints au même degré. Il est important que les médecins prennent en compte non seulement les résultats des examens de la cornée, mais aussi les changements d'acuité visuelle et les symptômes rapportés lorsqu'ils évaluent les espacements et les réductions de dose.

Ne pas ré-augmenter la dose après une réduction de dose effectuée en raison d'effets indésirables oculaires. La ré-augmentation de dose pour des effets indésirables non oculaires doit être basée sur le jugement clinique, si applicable.

Tableau 3 : Adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité^a	Adaptations posologiques recommandées
Effets indésirables oculaires ^b (voir rubrique 4.4)	Léger (Grade 1) <i>Anomalie(s) à l'examen de la cornée</i> Kératite ponctuée superficielle légère avec aggravation par rapport à l'examen initial, avec ou sans symptômes. <i>Modification de la MAVC</i> Diminution de l'acuité visuelle d'une ligne sur l'échelle de Snellen par rapport à l'acuité visuelle initiale	Le traitement doit être poursuivi à la dose en cours.
	Modéré (Grade 2) <i>Anomalie(s) à l'examen de la cornée</i> Kératite ponctuée superficielle modérée, dépôts d'aspect microkystique en	

	<p>plages, haze sous-épithélial périphérique, ou nouvelle opacité stromale périphérique.</p> <p><i>Modification de la MAVC</i> Diminution de l'acuité visuelle initiale de 2 lignes (et non inférieure à 20/200 sur l'échelle de Snellen)</p> <p>Ou</p> <p>Sévère (Grade 3) <i>Anomalie(s) à l'examen de la cornée</i> Kératite ponctuée superficielle sévère, dépôts d'aspect microkystique diffus impliquant le centre de la cornée, haze sous-épithélial central, ou nouvelle opacité stromale centrale.</p> <p><i>Modification de la MAVC</i> Diminution de l'acuité visuelle initiale de 3 lignes ou plus (et non inférieure à 20/200 sur l'échelle de Snellen)</p>	<p>réduite, conformément au Tableau 2. En cas de toxicité identifiée avant le cycle 2 de traitement par BPd, réduire la dose de Blenrep à 1,9 mg/kg toutes les 4 semaines pour le cycle 2 et tous les cycles suivants.</p>
	<p>Défaut épithélial cornéen tel que des ulcères cornéens ou une diminution de la MAVC inférieure à 20/200 (Grade 4) <i>Résultat(s) de l'examen cornéen</i> Défaut épithélial cornéen tel que des ulcères cornéens.^b</p> <p><i>Modification de la MAVC</i> Diminution de l'acuité visuelle inférieure à 20/200 sur l'échelle de Snellen</p>	<p>Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des résultats de l'examen cornéen et de la MAVC vers un degré de sévérité léger ou inférieur. Reprendre le traitement au niveau 1 de dose réduite pour BVd et au niveau 2 de dose réduite pour BPd conformément au Tableau 2, si applicable.</p> <p>En cas d'aggravation des symptômes ne répondant à aucune prise en charge appropriée, envisager l'arrêt du traitement.</p>
<p>Thrombopénie^c (voir rubrique 4.4)</p>	<p>Grade 3</p>	<p>Sans saignement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour les patients recevant 2,5 mg/kg, réduire la dose de Blenrep à 1,9 mg/kg. Pour BVd, il peut être envisagé de revenir à la dose précédente, si approprié, après la résolution de la thrombopénie à un grade 2 ou inférieur.

		<ul style="list-style-type: none"> • Pour les patients recevant 1,9 mg/kg ou moins, poursuivre à la même dose. <p>Avec saignement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Blenrep jusqu'à amélioration à un Grade 2 ou inférieur. Pour les patients recevant précédemment 2,5 mg/kg, reprendre Blenrep à 1,9 mg/kg. Pour les patients recevant 1,9 mg/kg ou moins, reprendre à la même dose. <p>Envisager un traitement symptomatique approprié (par exemple, une transfusion), selon les indications cliniques et la pratique locale.</p>
	Grade 4	<p>Suspendre le traitement. Envisager de reprendre si retour au Grade 3 ou inférieur, et seulement si absence de saignement actif au moment de la reprise du traitement. Pour les patients recevant précédemment 2,5 mg/kg, reprendre Blenrep à 1,9 mg/kg. Pour les patients recevant 1,9 mg/kg ou moins, reprendre à la même dose.</p>
Réactions liées à la perfusion (<i>voir rubrique 4.4</i>)	Grade 2	<p>Interrompre la perfusion et instaurer un traitement symptomatique approprié. Après résolution des symptômes à un Grade 1 ou inférieur, reprendre la perfusion à un débit réduit d'au moins 50 % et envisager une prémédication.</p>
	Grade 3	<p>Interrompre la perfusion et instaurer un traitement des symptômes approprié. Une fois résolu, reprendre l'administration avec un débit de perfusion plus lent. Pour les perfusions futures, envisager une prémédication.</p>
	Grade 4	<p>Arrêter définitivement Blenrep.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas de réaction anaphylactique ou de réaction à la perfusion mettant en jeu le pronostic vital, arrêter définitivement la perfusion et dispenser des soins d'urgence appropriés.

Pneumopathie inflammatoire (<i>voir rubrique 4.8</i>)	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement Blenrep.
Autre effets indésirables (<i>voir rubrique 4.8</i>)	Grade 3	Interrompre Blenrep jusqu'à amélioration à un Grade 1 ou inférieur. Pour les patients recevant précédemment 2,5 mg/kg, reprendre Blenrep à 1,9 mg/kg. Pour les patients avec une dose de 1,9 mg/kg ou moins, reprendre à la même dose.
	Grade 4	Envisager l'arrêt définitif de Blenrep. En cas de poursuite du traitement, interrompre Blenrep jusqu'à amélioration à un Grade 1 ou inférieur. Pour les patients recevant précédemment 2,5 mg/kg, reprendre Blenrep à 1,9 mg/kg. Pour les patients traités avec une dose de 1,9 mg/kg ou inférieur, reprendre le traitement à la même dose.

MAVC : Meilleure acuité visuelle corrigée ; BPd = Blenrep avec pomalidomide et dexaméthasone ; BVd = Blenrep avec bortézomib et dexaméthasone.

- a. Les effets indésirables non oculaires ont été classés selon les critères « Common Terminology Criteria for Adverse Events » du National Cancer Institute (CTCAE).
- b. Une anomalie cornéenne peut entraîner des ulcères cornéens. Ceux-ci doivent être pris en charge rapidement et selon la situation clinique par un ophtalmologue. L'ulcère cornéen, par définition, correspond à une anomalie épithéliale associée à une infiltration stromale sous-jacente.
- c. Si la thrombopénie est considérée comme liée à la maladie, n'est pas accompagnée de saignements et se rétablit après transfusion avec un taux de plaquettes $> 25 \times 10^9/L$, la poursuite du traitement à la dose en cours peut être envisagée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 mL/min), modérée (DFGe 30-59 mL/min), sévère (DFGe < 30 mL/min ne nécessitant pas de dialyse) ou terminale (DFGe < 15 mL/min nécessitant une dialyse) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale de 1,0 à 1,5 x limite supérieure de la normale [LSN] et toute aspartate transaminase [AST] ou bilirubine totale \leq LSN avec AST $>$ LSN). Il existe peu de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à $3,0 \times$ LSN et tout taux d'AST), ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3,0 \times$ LSN).

et tout taux d'AST) pour étayer une recommandation posologique ; Blenrep ne doit être utilisé chez ces patients que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 5.2).

Poids corporel

Blenrep est dosé en fonction du poids corporel réel de base et a été étudié chez des patients ayant un poids corporel de 37 à 170 kg (voir rubrique 5.2). Pour les variations de poids corporel >10 % durant le traitement, recalculer la dose en fonction du poids corporel réel au moment de l'administration.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de Blenrep dans la population pédiatrique pour le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire.

Mode d'administration

Blenrep doit être administré par perfusion intraveineuse uniquement et est administré par une pompe à perfusion intraveineuse utilisant un ensemble de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyoléfine pendant environ 30 minutes. En cas de réaction liée à la perfusion (RLP), le temps d'administration peut être prolongé au-delà de 30 minutes, à condition que le temps total d'utilisation, y compris la préparation et l'administration de la dose, ne dépasse pas la durée autorisée de 6 heures.

Blenrep ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou en bolus.

Blenrep doit être dilué avant administration.

La filtration de la solution diluée n'est pas requise. Cependant, si la solution diluée est filtrée, un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,2 µm ou 0,22 µm est recommandé.

Pour les instructions sur la dilution, les précautions avant la manipulation ou l'administration du médicament, la manipulation et l'élimination des flacons, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Effets indésirables oculaires

Des effets indésirables oculaires (par exemple vision floue, sécheresse oculaire, irritation à l'œil, et photophobie) ont été rapportés avec Blenrep. Les anomalies les plus fréquemment reportées à l'examen de la cornée incluent une kératite ponctuée superficielle, des modifications épithéliales d'aspect microkystique et un haze, avec ou sans modifications de l'acuité visuelle ou symptômes. Les modifications cliniquement significatives de l'acuité visuelle peuvent être associées à des difficultés temporaires à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubriques 4.7 et 4.8). Les patients doivent être avertis d'éviter temporairement les activités telles que conduire des véhicules ou utiliser des machines si des symptômes oculaires apparaissent (voir rubrique 4.7) et de signaler rapidement tout changement de la vision. Un suivi ophtalmologique régulier est recommandé.

Les médecins doivent également encourager les patients à les informer de tout symptôme oculaire. Des examens ophtalmiques, y compris une évaluation de l'acuité visuelle et un examen à la lampe à fente, doivent être effectués avant chacune des 4 premières doses de Blenrep et pendant le traitement selon la situation clinique.

Il doit être conseillé aux patients d'administrer des larmes artificielles sans conservateur au moins 4 fois par jour pendant le traitement. Les patients doivent éviter de porter des lentilles de contact jusqu'à la fin du traitement. Des lentilles de contact pansements peuvent être utilisées sous la supervision d'un ophtalmologue.

Les patients présentant des anomalies à l'examen de la cornée (kératopathies telle que la kératite ponctuée superficielle ou des dépôts d'aspect microkystique) avec ou sans modifications de l'acuité visuelle peuvent nécessiter une modification de la dose (retard et/ou réduction) ou l'arrêt du traitement en fonction de la gravité des anomalies (voir Tableau 3).

Des cas de changement dans le plexus nerveux sous-basal de la cornée (par exemple fragmentation de fibres nerveuses et perte de fibres nerveuses) entraînant une hypoesthésie de la cornée et des cas d'ulcères cornéens (kératite ulcéreuse et infectieuse) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Ceux-ci doivent faire l'objet d'une prise en charge rapide et adaptée par un ophtalmologue. Le traitement par Blenrep doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'ulcère cornéen (voir Tableau 3).

Thrombopénie

Des événements thrombopéniques (thrombopénie et diminution du taux de plaquettes) ont été rapportés avec Blenrep. La thrombopénie peut entraîner des saignements graves, y compris des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes (voir rubrique 4.8).

La numération formule sanguine (NFS) avec formule leucocytaire et incluant le taux de plaquettes doit être fréquemment surveillée tout au long du traitement. Les patients présentant une thrombopénie de grade 3 ou 4 ou les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente et peuvent être pris en charge avec un report de l'administration ou une diminution de la posologie (voir Tableau 3). Un traitement de support (par exemple transfusion de plaquettes) peut être dispensé conformément à la pratique médicale courante.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées avec Blenrep. La plupart d'entre elles étaient de grade 1 ou 2, et ont été résolues dans la même journée (voir rubrique 4.8). Si une réaction liée à la perfusion de grade 2 ou supérieur se produit pendant l'administration, diminuer le débit de perfusion ou interrompre la perfusion en fonction de la sévérité des symptômes. Instaurer un traitement médical approprié et reprendre la perfusion à un débit plus lent, si l'état du patient est stable. Si une réaction liée à la perfusion de grade 2 ou supérieur se produit, envisager une prémédication pour les perfusions suivantes (voir Tableau 3).

Pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie inflammatoire, y compris des cas mortels, ont été observés avec Blenrep. Une évaluation des patients présentant des symptômes pulmonaires inexpliqués nouveaux ou s'aggravant (par exemple, toux, dyspnée) doit être effectuée afin d'exclure une éventuelle

pneumopathie inflammatoire. En cas de suspicion ou de confirmation de pneumopathie inflammatoire de grade 3 ou plus, il est recommandé d'arrêter Blenrep et d'initier un traitement approprié.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les cellules B, comme Blenrep, et dans certains cas, peut entraîner une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès. Les patients présentant une sérologie positive pour le VHB doivent être surveillés pour détecter les signes cliniques et de laboratoire de réactivation du VHB conformément aux recommandations cliniques. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB pendant le traitement par Blenrep, le traitement par Blenrep doit être suspendu et les patients doivent être traités conformément aux recommandations cliniques.

Excipients à effet notoire

Polysorbate 80

Ce médicament contient du polysorbate 80 (E433) qui peut causer des réactions allergiques. Chaque flacon de 70 mg contient 0,28 mg de polysorbate 80 (E433) dans 1,4 mL de solution reconstituée à prélever, et chaque flacon de 100 mg contient 0,4 mg de polysorbate 80 (E433) dans 2 mL de solution reconstituée à prélever.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium 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 d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. D'après les données *in vitro* et cliniques disponibles, il existe un faible risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec belantamab mafodotin.

Les évaluations pharmacocinétiques cliniques du belantamab mafodotin en association avec le bortézomib, le lénalidomide, le pomalidomide et/ou la dexaméthasone n'ont révélé aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre le belantamab mafodotin et ces médicaments qui sont de petites molécules.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Femmes

Il faut vérifier l'absence de grossesse des femmes en âge de procréer avant d'initier un traitement par Blenrep. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Blenrep et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

Hommes

Les hommes dont les partenaires féminines sont en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Blenrep et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de belantamab mafodotin chez la femme enceinte. D'après le mécanisme d'action du composant cytotoxique, le monométhyl auristatine F (MMAF), le belantamab mafodotin peut causer des dommages embryofœtaux lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3). Les immunoglobulines humaines G (IgG) sont connues pour traverser la

barrière placentaire et par conséquent, le belantamab mafodotin, qui est une IgG, peut être transmis de la mère au fœtus en développement.

Blenrep n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice pour la mère l'emporte sur les risques potentiels pour le fœtus. Toute femme enceinte devant être traitée doit être clairement informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Le passage de belantamab mafodotin dans le lait maternel n'est pas connu. L'immunoglobuline G (IgG) est présente en faible quantité dans le lait maternel. Etant donné que le belantamab mafodotin est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG, et compte-tenu de son mécanisme d'action, il pourrait potentiellement entraîner des événements indésirables graves chez les nouveau-nés ou nourrissons allaités de mères traitées.

Blenrep ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et l'allaitement doit être évité jusqu'à au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose de Blenrep.

Fertilité

Compte tenu des observations chez l'animal et du mécanisme d'action, le belantamab mafodotin peut altérer la fertilité des femmes et des hommes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, les médecins peuvent conseiller les femmes en âge de procréer et les hommes traités avec Blenrep qui désirent avoir des enfants à l'avenir, sur la préservation de la fertilité.

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

Blenrep a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines pendant le traitement par Blenrep car cela peut affecter la vision des patients et influencer leur capacité à conduire ou utiliser des machines en raison de l'impact sur l'acuité visuelle et des autres effets indésirables oculaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (tous grades confondus) étaient les anomalies observées à l'examen de la cornée (incluant kératopathie) (84%), baisse de l'acuité visuelle (81%), thrombopénie (62%), vision floue (52%), sécheresse oculaire (36%), sensation de corps étranger dans les yeux (32%), photophobie (30%), irritation oculaire (28%), neutropénie (27%), anémie (23%), diarrhée (23%), neuropathies (23 %) et douleur à l'œil (21%).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (tous grades confondus) étaient : pneumonie (9%), fièvre (4%), la COVID-19 (3 %), la pneumonie liée à la COVID-19 (3 %) et thrombopénie (2%).

La proportion de sujets qui arrêtaient le traitement en raison d'effets indésirables était de 24 %. L'effet indésirable le plus fréquent conduisant à l'arrêt du traitement était les événements oculaires (7 %).

La fréquence de réduction de dose en raison d'effets indésirables était de 63 %. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à une réduction de la dose étaient les événements oculaires (39 %), la thrombopénie (12 %), la diminution du taux de plaquettes (6 %), l'insomnie (5 %), la neuropathie

sensorielle périphérique (5 %), la neuropathie périphérique (5 %), la neutropénie (4 %), la fatigue (3 %) et la diminution du nombre de neutrophiles (2 %).

La fréquence de l'espacement de dose en raison d'effets indésirables était de 83 %. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un espacement de dose étaient les événements oculaires (67 %), la thrombopénie (16 %), la COVID-19 (11 %), la diminution du taux de plaquettes (8 %), la neutropénie (8 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (7 %), la pneumonie (7 %), la diarrhée (4 %), la fièvre (4 %), la diminution du nombre de neutrophiles (4 %), la neuropathie sensorielle périphérique (4 %), la bronchite (3 %), la pneumonie liée à la COVID-19 (3 %), la cataracte (3 %), la neuropathie périphérique (3 %) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (3 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, chez des patients atteints de myélome multiple exposés au belantamab mafodotin, pour lesquels, après une évaluation approfondie, une relation causale entre le médicament et l'événement indésirable est au moins une possibilité raisonnable.

La sécurité du belantamab mafodotin a été évaluée chez plus de 7500 patients atteints d'un myélome multiple, dont 516 patients qui ont reçu belantamab mafodotin en triple association dans les études DREAMM-6 (une étude d'exploration de dose de phase 1/2 en ouvert), DREAMM-7 et DREAMM-8, 312 patients qui ont reçu belantamab mafodotin en monothérapie dans les études DREAMM-2 et DREAMM-3, ainsi que des patients l'ayant reçu après la commercialisation.

Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 4 par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Les fréquences sont définies 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 : $< 1/10\ 000$

Indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 4 : Effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple traités par belantamab mafodotin dans les essais cliniques et post-commercialisation

Classe de système d'organes (SOC)	Effets indésirables	Fréquence	Incidence (%)	
			Tous les grades	Grade 3-4
Infections et infestations	COVID-19	Très fréquent	18	3
	Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent	15	<1
	Pneumonie	Très fréquent	13	7
	Infection des voies urinaires	Fréquent	9	2
	Bronchite	Fréquent	5	<1
	Pneumonie liée à la COVID-19	Fréquent	3	2
	Réactivation du virus de l'hépatite B	Peu fréquent	<1	<1
Affections	Thrombopénie ^a	Très fréquent	62	47

Classe de système d'organes (SOC)	Effets indésirables	Fréquence	Incidence (%)	
			Tous les grades	Grade 3-4
hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^b	Très fréquent	27	22
	Anémie	Très fréquent	23	12
	Lymphopénie ^c	Très fréquent	10	7
	Leucopénie ^d	Fréquent	9	4
	Neutropénie fébrile	Fréquent	1	1
Affections du système immunitaire	Hypogammaglobulinémie	Fréquent	2	<1
Affections du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Fréquent	8	<1
Affections psychiatriques	Insomnie	Très fréquent	13	1
Affections du système nerveux	Neuropathie ^e	Très fréquent	23	2
Affections oculaires	Anomalies observées à l'examen de la cornée (incluant kératopathie) ^{f, g}	Très fréquent	84	62
	Baisse de l'acuité visuelle ^f	Très fréquent	81	50
	Vision floue	Très fréquent	52	13
	Sécheresse oculaire	Très fréquent	36	5
	Sensation de corps étranger dans les yeux	Très fréquent	32	2
	Photophobie	Très fréquent	30	1
	Irritation oculaire	Très fréquent	28	3
	Douleur oculaire	Très fréquent	21	<1
	Cataracte	Très fréquent	13	4
	Troubles visuels	Fréquent	8	5
	Larmolement augmenté	Fréquent	5	<1
	Diplopie	Fréquent	3	<1
	Prurit oculaire	Fréquent	2	<1
	Gêne oculaire	Fréquent	1	<1
	Ulcère cornéen ^h	Fréquent	1	<1
	Hypoesthésie cornéenne	Indéterminée	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Très fréquent	11	<1
	Dyspnée	Fréquent	9	1
	Pneumopathie inflammatoire	Rare	<1	<1
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	23	2
	Nausée	Très fréquent	17	<1
	Constipation	Très fréquent	15	<1
	Vomissement	Fréquent	7	<1
Affections	Augmentation de l'aspartate	Très fréquent	15	2

Classe de système d'organes (SOC)	Effets indésirables	Fréquence	Incidence (%)	
			Tous les grades	Grade 3-4
hépatobiliaires	aminotransférase			
	Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent	13	3
	Augmentation de la gamma glutamyltransférase	Très fréquent	11	5
	Troubles vasculaires porto-sinusoïdaux ⁱ	Peu fréquent	<1	<1
Affections cutanées et tissulaires sous cutanés	Éruption cutanée	Fréquent	4	<1
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Très fréquent	11	<1
	Douleurs au dos	Très fréquent	11	1
	Augmentation de la créatine phosphokinase	Fréquent	3	1
Affections du rein et des voies urinaires	Albuminurie ^j	Fréquent	3	<1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Très fréquent	19	3
	Fièvre	Très fréquent	18	<1
	Asthénie	Fréquent	6	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion ^k	Très fréquent	11	<1

^a Incluant thrombopénie et diminution du taux de plaquettes

^b Incluant neutropénie et diminution du taux de neutrophiles

^c Incluant lymphopénie et diminution du taux de lymphocytes.

^d Incluant leucopénie et diminution du taux de globules blancs.

^e Incluant la neuropathie sensorielle périphérique, la neuropathie périphérique, la névralgie, la polyneuropathie, la neuropathie motrice périphérique, la perte sensorielle, la neuropathie sensorimotrice périphérique.

^f Basés sur les résultats de l'examen ophtalmologique.

^g Incluant kératite ponctuée superficielle, modifications épithéliales d'aspect microkystique, motif de coloration d'aspect spiroïde, haze sous-épithélial, défauts épithéliaux cornéens et opacité stromale avec ou sans modifications de l'acuité visuelle.

^h Incluant kératite infectieuse et kératite ulcéreuse.

ⁱ Les signes ou symptômes peuvent inclure des tests de la fonction hépatique anormaux, une hypertension portale, des varices et une ascite.

^j Incluant albuminurie, présence d'albumine dans l'urine, rapport albumine/créatinine urinaire augmenté, et microalbuminurie.

^k Incluant des effets indésirables considérés en lien avec la perfusion. Les réactions à la perfusion peuvent inclure, mais ne sont pas limités à : fièvre, frissons, diarrhée, nausée, asthénie, hypertension, léthargie et tachycardie.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables oculaires

Dans l'ensemble des données regroupées de 3 essais de belantamab mafodotin en association avec d'autres thérapies (n = 516), DREAMM-6 (une étude de phase 1/2, ouverte, d'exploration de doses), DREAMM-7 et DREAMM-8, des événements oculaires ont été rapportés, incluant des anomalies d'examen ophtalmologiques et des effets indésirables oculaires.

Les plus fréquents (>25%) étaient : baisse de l'acuité visuelle (90%), anomalies observées à l'examen de la cornée basés sur les résultats des examens ophtalmologiques (89%), vision floue (62%), sécheresse oculaire (44%), sensation de corps étranger dans les yeux (40%), photophobie (37%), irritation oculaire (35%) et douleur oculaire (27%).

Les anomalies observées à l'examen cornéen (kératopathies telle que la kératite ponctuée superficielle ou des dépôts d'aspect microkystique) ont été rapportés sur la base des résultats de l'examen ophtalmologique comme étant de Grade 1 chez 5% des patients, de Grade 2 chez 14%, de Grade 3 chez 59% et de Grade 4 chez 12%. Des cas d'ulcère cornéen (kératite ulcéreuse et infectieuse) ont été rapportés chez <1% des patients (n = 5). Au moins une anomalie observée à l'examen cornéen ou un événement lié à la MAVC (Grade ≥ 2) a été rapporté par 86% des patients.

Le Tableau 5 inclut un résumé de la diminution de la vision chez les patients ayant une acuité visuelle normale à l'inclusion (équivalent à 20/25 ou mieux sur l'échelle de Snellen pour au moins un œil) et des anomalies observées à l'examen cornéen à partir des données groupées du belantamab mafodotin en association avec d'autres traitements.

Tableau 5 : Durée médiane et résolution des premiers événements oculaires dans les études cliniques (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8 ; n = 516)

	Réduction bilatérale de la MAVC		Résultats de l'examen cornéen (Evènements de Grade 2+)
	20/50 ou inférieur	20/200 ou inférieur	
Patients avec un évènement, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Temps médian jusqu'à la première apparition (jours)	85	99	43
Amélioration du premier évènement ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	NA
Résolution du premier évènement ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Temps médian jusqu'à la résolution du premier évènement, jours (intervalle)	57 (8 ; 908)	86.5 (22 ; 194)	106 (8 ; 802)
Premier évènement toujours en cours ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Traitement et suivi toujours en cours, n (%)	3 (2)	-	4 (<1)
Traitement interrompu et suivi toujours en cours, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Traitement interrompu et suivi terminé, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = Non applicable.

^a L'amélioration était définie comme une acuité n'étant plus à 20/50, ou 20/200, ou inférieur, pour au moins un œil.

- ^b Au moment de la clôture des données (DREAMM-6 : 28 Fév 2023 ; DREAMM-7 : 2 Oct 2023 ; DREAMM-8 : 29 Jan 2024).
- ^c La résolution de la baisse de la MAVC était définie comme une acuité dont la valeur est à 20/25 ou mieux pour au moins un œil.
- ^d La résolution des anomalies observées à l'examen cornéen était définie comme des anomalies de Grade 1 ou mieux sur la base des résultats de l'examen ophtalmologique.

Réactions liées à la perfusion

Dans les études DREAMM-6, DREAMM-7 et DREAMM-8 (n = 516), l'incidence des réactions liées à la perfusion (RLPs) était de 6%. Presque toutes les RLPs ont été rapportées comme étant de Grade 1 (2%) et de Grade 2 (4%), tandis que <1% ont eu des RLPs de Grade 3. Un patient a interrompu le traitement en raison des RLPs. L'incidence des RLPs était de 4% lors de la première perfusion, <1% lors de la deuxième perfusion, et de 2% lors des perfusions suivantes. Les RLPs ont été prises en charge chez 3% des patients ayant présenté un événement par des réductions de dose et chez 41% par des espacements de dose, tandis que 50% ont nécessité l'ajout d'une prémédication.

Thrombopénie

Dans les études DREAMM-6, DREAMM-7 et DREAMM-8 (n = 516), des événements thrombopéniques (thrombopénie et diminution du taux de plaquettes) sont survenus chez 74 % des patients. Des événements thrombopéniques de grade 2 sont survenus chez 10 % des patients, de grade 3 chez 26 % et de grade 4 chez 33 %. Des saignements cliniquement significatifs (\geq grade 2) sont survenus chez 5 % des patients présentant concomitamment des taux de plaquettes bas (grades 3 à 4). Ces saignements cliniquement significatifs comprenaient : thrombopénie, diminution du taux de plaquettes, épistaxis, hémorragie des voies urinaires, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie buccale, hémorragie cérébrale et hématurie, et étaient de grade 2 chez <1 %, de grade 3 chez 2 %, de grade 4 chez 3 % et de grade 5 chez <1 % des patients. Le délai médian d'apparition de la première thrombopénie était de 8 jours (intervalle : 1, 659). La durée médiane de la première thrombopénie était de 15 jours (intervalle : 1, 361). La thrombopénie a été gérée chez 35 % des patients ayant eu un événement par une réduction de la dose et chez 44 % par un espacement de la dose, tandis que 2 % ont nécessité un arrêt définitif.

Infections

Dans les études DREAMM-6, DREAMM-7 et DREAMM-8 (n = 516), la COVID-19 a été rapportée chez 23% des patients, dont 4% de Grade 3 et moins de 1% de Grade 4. Le décès est survenu chez moins de 1% des patients, 16% ont eu un événement entraînant un report de dose, tandis que moins de 1% ont nécessité un arrêt permanent du traitement.

Dans les études DREAMM-6, DREAMM-7 et DREAMM-8 (n = 516), une pneumonie a été rapportée chez 18 % des patients, avec 9 % de Grade 3 et <1 % de Grade 4. Parmi les événements de pneumonie survenus, 2 % ont entraîné un décès, <1 % ont conduit à une réduction de la dose, 11 % à un espacement de dose, tandis que 2 % ont nécessité un arrêt définitif du traitement.

Dans les études DREAMM-6, DREAMM-7 et DREAMM-8 (n = 516), une pneumonie due à la COVID-19 a été rapportée chez 5% des patients, dont 3% de Grade 3 et moins de 1% de Grade 4. Le décès est survenu chez 1% des patients, 4% ont eu un événement entraînant un espacement de dose, tandis que moins de 1% ont nécessité un arrêt définitif du traitement.

Personnes âgées

Dans les études DREAMM-6, DREAMM-7 et DREAMM-8 (n = 516), 226 patients avaient moins de 65 ans, 211 patients avaient entre 65 ans et moins de 75 ans, et 79 patients avaient 75 ans ou plus.

Des événements indésirables graves sont survenus chez 45 % des patients de moins de 65 ans, comparé à 60 % chez ceux âgés de 65 ans à moins de 75 ans et 56 % chez ceux de 75 ans ou plus. L'effet indésirable grave le plus fréquent était la pneumonie chez 9 % des patients de moins de 65 ans, 17 % dans le groupe d'âge des 65 ans à moins de 75 ans et 9 % dans le groupe d'âge des 75 ans ou plus.

Les événements oculaires (Grade 3 ou 4) sont survenus chez 76 % des patients de moins de 65 ans, comparé à 79 % chez ceux âgés de 65 ans à moins de 75 ans et 71 % chez ceux de 75 ans ou plus.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration](#) – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage par belantamab mafodotin. Si un surdosage est suspecté, le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme de réactions indésirables et un traitement de support approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, code ATC : L01FX15.

Mécanisme d'action

Le belantamab mafodotin est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa conjugué avec un agent cytotoxique, le mcMMAF. Le belantamab mafodotin se lie au BCMA à la surface de la cellule et est rapidement internalisé. Une fois à l'intérieur de la cellule tumorale, l'agent cytotoxique (cys-mcMMAF) est libéré, perturbant le réseau de microtubules, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. L'anticorps favorise également le recrutement et l'activation des cellules effectrices immunitaires, tuant les cellules tumorales par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et par phagocytose. L'apoptose induite par le belantamab mafodotin s'accompagne de marqueurs de mort cellulaire immunogène, ce qui peut favoriser une réponse immunitaire adaptative contre les cellules tumorales.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Le belantamab mafodotin ou le cys-mcMMAF n'a entraîné aucun allongement significatif de l'intervalle QTc (>10 ms) à des doses allant jusqu'à 3,4 mg/kg administrées une fois toutes les 3 semaines.

Immunogénicité

Les anticorps anti-médicament (ADA) ont rarement été détectés. Aucune preuve d'impact de l'ADA sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou l'innocuité n'a été observée.

Efficacité et sécurité cliniques

DREAMM-7 : Blenrep en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

L'efficacité et la sécurité du belantamab mafodotin en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (BVd) ont été étudiées dans une étude multicentrique de Phase 3, randomisée (1:1), en ouvert, menée chez des patients atteints de myélome multiple (MM) en rechute après au moins une ligne de traitement antérieure.

Dans le bras BVd (N = 243), les patients ont reçu belantamab mafodotin 2,5 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines le jour 1 de chaque cycle ; bortézomib 1,3 mg/m² (par voie sous-cutanée) les jours 1, 4, 8 et 11 des cycles 1 à 8 (cycles de 21 jours) ; et dexaméthasone 20 mg (perfusion intraveineuse ou par voie orale) le jour et le lendemain du traitement par bortézomib. Dans le bras daratumumab, bortézomib et dexaméthasone (DVd) (N = 251), les patients ont reçu du daratumumab 16 mg/kg (IV) : chaque semaine pour les cycles 1 à 3, toutes les 3 semaines pour les cycles 4 à 8 et toutes les 4 semaines à partir du cycle 9 et plus. Les protocoles d'administration de dexaméthasone et de bortézomib étaient les mêmes dans les deux bras. Le traitement a été poursuivi dans les deux bras jusqu'à la progression de la maladie, le décès, l'apparition d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement ou la fin de l'étude. Les patients ont été stratifiés selon le système de stadification révisé de l'International Staging System (R-ISS), l'exposition antérieure au bortézomib et le nombre de lignes de traitement antérieures.

Les principaux critères d'éligibilité à l'étude étaient : un diagnostic confirmé de MM selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG), avoir reçu au moins 1 ligne antérieure de traitement du MM, et avoir présenté une progression documentée de la maladie pendant ou après leur traitement le plus récent. Les patients étaient exclus s'ils étaient intolérants au bortézomib, étaient réfractaires à une administration bihebdomadaire de bortézomib, avaient précédemment été traités par une thérapie ciblant BCMA, présentaient une douleur neuropathique ou une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 en cours, ou une maladie épithéliale cornéenne active excepté une kératite ponctuée légère.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (PFS) évaluée par un comité de relecture indépendant (IRC) en aveugle, selon les critères IMWG pour le MM.

Un total de 494 patients ont été évalués pour l'efficacité dans l'étude DREAMM-7. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires dans les deux bras de traitement, notamment : âge médian de 65 ans (36 % âgés de 65 à 74 ans et 14 % âgés de 75 ans ou plus) ; 55 % d'hommes, 45 % de femmes ; 83 % de type caucasien, 12 % asiatiques, 4 % noirs, <1 % de métisse ; stade R-ISS au dépistage I (41 %), II (53 %), III (5 %) ; 28 % avec un risque cytogénétique élevé, nombre médian de 1 ligne de traitement antérieure ; 8 % avec une maladie extramédullaire (EMD) présente ; et parmi ceux ayant reçu un traitement (N = 488), statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 (48 %), 1 (48 %), ou 2 (4 %). Dans le bras BVd, 90 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib), 81 % par un immunomodulateur (lénalidomide, thalidomide, pomalidomide), et 67 % avaient déjà bénéficié d'une autogreffe de cellules souches (AGCS). 9 % des patients étaient réfractaires au traitement par un inhibiteur du protéasome et 39 % au traitement par un immunomodulateur. Dans le bras DVd, 86 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib), 86% par un immunomodulateur (lénalidomide, thalidomide, pomalidomide) et 69 % des patients avaient précédemment bénéficié d'une autogreffe de cellules souches. 10% des patients étaient réfractaires au traitement par un inhibiteur du protéasome et 41 % au traitement par un immunomodulateur.

Les patients traités avec belantamab mafodotin en association avec le bortézomib et la dexaméthasone ont montré une amélioration statistiquement significative de la PFS, de la survie globale (OS) et du taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRD) par rapport aux patients traités par l'association daratumumab, bortézomib et dexaméthasone. Les résultats d'efficacité au moment de la première analyse intermédiaire (date de clôture des données : 2 octobre 2023), à l'exception de l'OS où

les données proviennent de la deuxième analyse intermédiaire (date de clôture des données : 7 octobre 2024), sont présentés dans le Tableau 6 et les Figures 1 et 2.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de DREAMM-7

	Belantamab mafodotin + bortézomib et dexaméthasone (BVd)^a N = 243	Daratumumab + bortézomib et dexaméthasone (DVd)^a N = 251
Critère d'évaluation principal		
Survie sans progression (PFS)^b		
Nombre (%) de patients présentant un événement	91 (37)	158 (63)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^c	36,6 (28,4 ; NR)	13,4 (11,1;17,5)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^d	0,41 (0,31 ; 0,53)	
Valeur de p ^e	<0,00001	
Critères d'évaluation secondaires		
Survie globale (OS)		
Nombre (%) de patients présentant un événement	68 (28)	103 (41)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^c	NR (NR ; NR)	NR (41 ; NR)
Hazard ratio (IC à 95%) ^d	0,58 (0,43 ; 0,79)	
Valeur de p	0,00023	
Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRM)^{b,f,g}		
Pourcentage de patients, (IC à 95 %)	24,7 (19,4 ; 30,6)	9,6 (6,2 ; 13,9)
Valeur de p ^h	<0,00001	

IC = Intervalle de confiance ; NR = Non atteint (*not reached*).

^a Les données d'efficacité sont basées sur la population en intention de traiter (ITT).

^b La réponse a été évaluée par l'IRC selon les critères de l'IMWG.

^c Par Méthode Brookmeyer et Crowley.

^d Basé sur le modèle de régression de Cox stratifié.

^e Valeur de p unilatérale basée sur un test de log-rank stratifié.

^f Pour les patients ayant obtenu une réponse complète ou mieux.

^g Évalué par séquençage de nouvelle génération (NGS) avec un seuil à 10⁻⁵.

^h Valeur de p bilatérale basée sur le test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression par IRC dans DREAMM-7

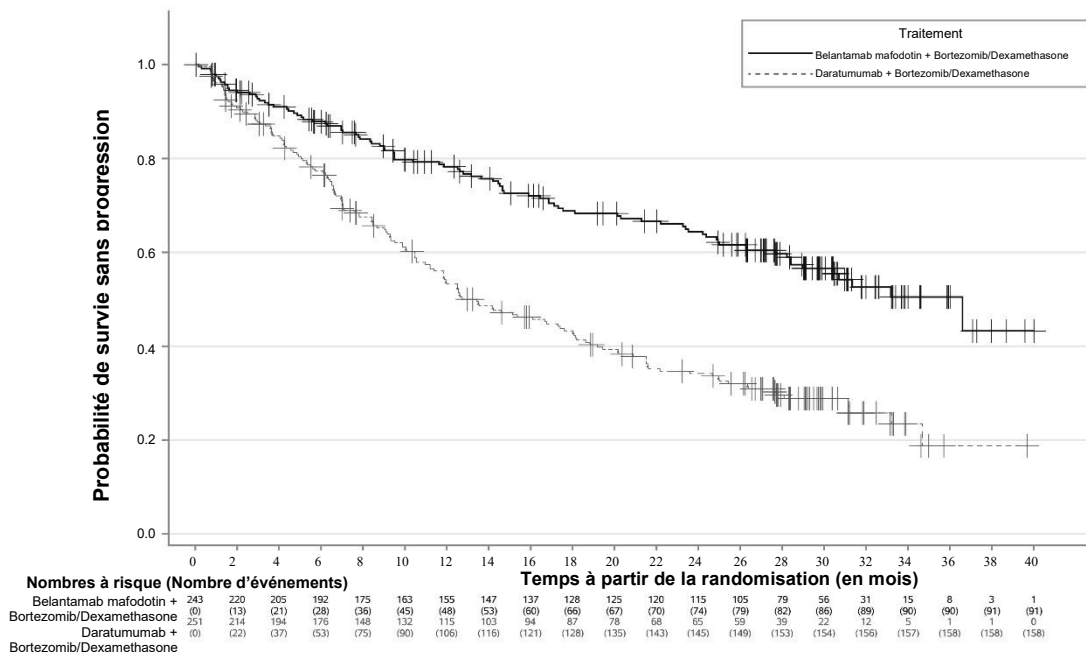
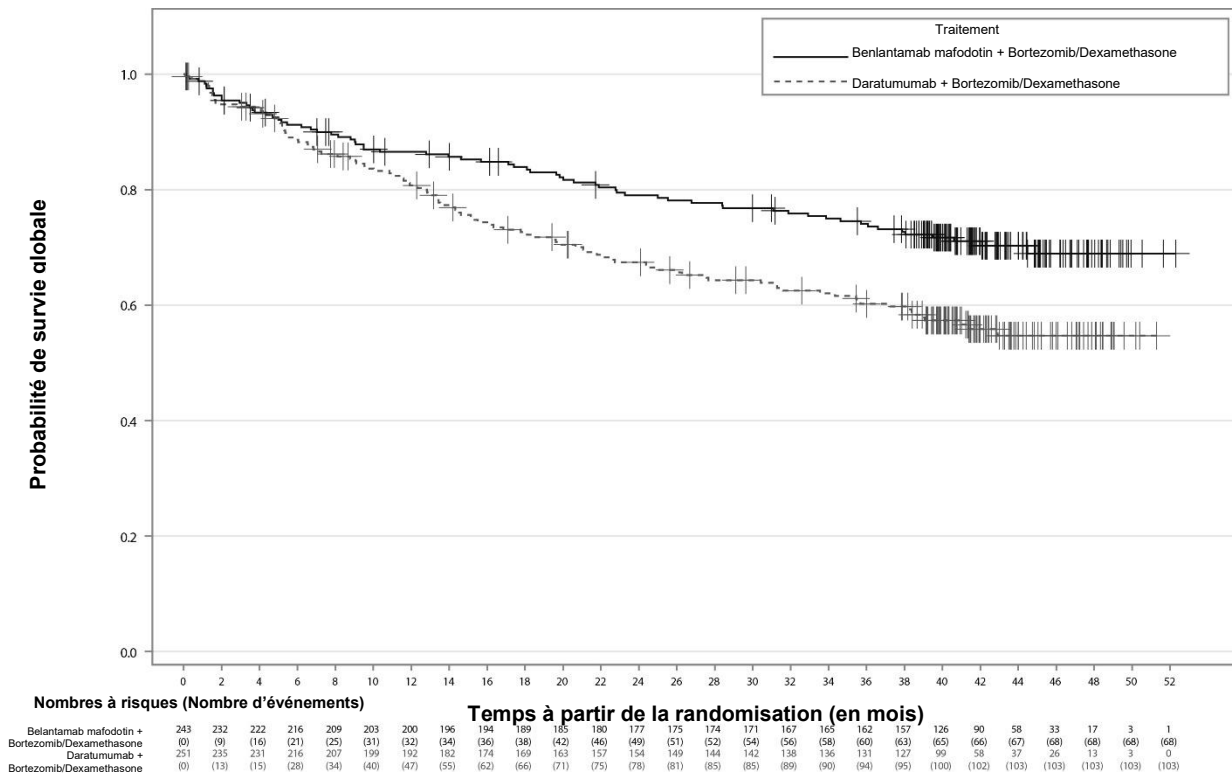


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale dans DREAMM-7



DREAMM-8 : belantamab mafodotin en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone

L'efficacité et la sécurité du belantamab mafodotin en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (BPd) ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase 3 multicentrique, randomisée (1:1), ouverte et menée chez des patients atteints de myélome multiple (MM) en rechute après au moins une ligne de traitement antérieure, incluant le lénalidomide.

Dans le bras BPd (N = 155), les patients ont reçu du belantamab mafodotin 2,5 mg/kg par perfusion intraveineuse au jour 1 du cycle 1 (cycle de 28 jours), suivi de 1,9 mg/kg toutes les 4 semaines au jour 1 du cycle 2 (cycles de 28 jours) et des cycles suivants ; du pomalidomide 4 mg (par voie orale [PO]) administré les jours 1 à 21 ; et de la dexaméthasone 40 mg PO les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. Dans le bras pomalidomide, bortézomib et dexaméthasone (PVD) (N = 147), 4 mg PO de pomalidomide ont été administrés toutes les 3 semaines aux jours 1 à 14 de chaque cycle (cycle de 21 jours) ; le bortézomib 1,3 mg/m² a été administré par voie sous-cutanée les jours 1, 4, 8 et 11 des cycles 1 à 8, puis les jours 1 et 8 à partir du cycle 9 (cycles de 21 jours). La dexaméthasone 20 mg PO a été administrée le jour même et le lendemain du bortézomib. Dans chaque bras, la dose de dexaméthasone a été réduite de moitié chez les patients âgés de 75 ans et plus. Dans les deux bras, le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement, l'instauration d'un autre traitement anticancéreux ou la fin de l'étude/le décès. Les patients ont été stratifiés en fonction du nombre de lignes de traitement antérieures, de l'exposition préalable au bortézomib, du traitement anti-CD38 antérieur et de l'état du système international de stadification (ISS).

Les principaux critères d'éligibilité à l'étude étaient un diagnostic confirmé de myélome multiple (MM) selon les critères de l'IMWG, avoir reçu moins 1 ligne antérieure de traitement du MM, y compris le lénalidomide, et avoir présenté une progression documentée de la maladie pendant ou après leur traitement le plus récent. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient reçu un traitement par le pomalidomide ou s'ils y étaient intolérants, avaient précédemment été traités par une thérapie ciblant BCMA, ou s'ils présentaient actuellement une pathologie cornéenne, à l'exception d'une kératite ponctuée légère.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la PFS évaluée par un IRC en aveugle selon les critères IMWG pour le MM.

Au total, 302 patients ont été évalués pour l'efficacité dans l'étude DREAMM-8. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires dans les deux bras, notamment : âge médian de : 67 ans (43 % âgés de 65 à 74 ans et 18 % âgés de 75 ans ou plus) ; 60 % d'hommes, 40 % de femmes ; 86 % de type caucasien, 12 % asiatiques, <1 % hawaïens ou autres insulaires du Pacifique, <1 % de métisse ; stade R-ISS au dépistage I (59 %), II (26 %), III (15 %) ; 33 % avec un risque cytogénétique élevé, nombre médian de 1 ligne de traitement antérieure ; 10 % avec EMD présent ; et parmi ceux ayant reçu un traitement (N = 295), ECOG PS 0 (55 %), 1 (42 %) ou 2 (3 %). Dans le bras BPd, 100 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par un immunomodulateur (lénalidomide, thalidomide), 90 % par un inhibiteur du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib), 25 % par un anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) et 64 % une AGCS. Il y avait 82 % des patients réfractaires au traitement par un immunomodulateur, 26 % au traitement par un inhibiteur du protéasome et 23 % au traitement par un anti-CD38. Dans le bras PVD, 100 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par un immunomodulateur (lénalidomide, thalidomide), 93 % des patients par un inhibiteur du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib), 29 % des patients par un anti-CD38 (daratumumab, isatuximab, anti-CD38) et 56 % une AGCS. Il y avait 76 % des patients réfractaires au traitement par un immunomodulateur, 24 % au traitement par un inhibiteur du protéasome et 24 % au traitement par un anti-CD38.

Les patients traités par belantamab mafodotin en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone ont présenté une amélioration statistiquement significative de la PFS dans l'ensemble de la population par rapport aux patients traités par l'association pomalidomide, bortézomib et dexaméthasone. Les résultats d'efficacité au moment de la première analyse intermédiaire (date de clôture des données : 29 janvier 2024) sont présentés dans le Tableau 7 et les Figures 3 et 4.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de DREAMM-8

	Belantamab mafodotin + pomalidomide et dexaméthasone (BPd)^a N = 155	Pomalidomide + bortézomib et dexaméthasone (PVd)^a N = 147
Critère d'évaluation principal		
Survie sans progression (PFS)^b		
Nombre (%) de patients présentant un événement	62 (40)	80 (54)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^{c, d, e}	NR (20,6 ; NR)	12,7 (9,1 ; 18,5)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^f	0,52 (0,37 ; 0,73)	
Valeur de p ^g	<0,001	
Critères d'évaluation secondaires^h		
Survie globale (OS)		
Nombre (%) de patients présentant un événement	49 (32)	56 (38)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^c	NR (33 ; NR)	NR (25,2 ; NR)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^f	0,77 (0,53 ; 1,14)	
Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRM)^{b, i, j}		
Pourcentage de patients (IC à 95 %)	23,9 (17,4 ; 31,4)	4,8 (1,9 ; 9,6)

IC = Intervalle de confiance ; NR = Non atteint.

^a Les données d'efficacité sont basées sur la population en intention de traiter (ITT).

^b La réponse a été évaluée par l'IRC selon les critères de l'IMWG.

^c Par Méthode Brookmeyer et Crowley.

^d Suivi médian de 21,8 mois.

^e Au moment de la date de clôture des données (29 janvier 2024).

^f Basé sur le modèle de régression de Cox stratifié.

^g Valeur de p unilatérale basée sur un test de log-rank stratifié.

^h Les résultats n'ont pas atteint la significativité statistique.

ⁱ Pour les patients avec une réponse complète ou meilleure.

^j Évalué par NGS avec un seuil de 10⁻⁵.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression par IRC dans DREAMM-8

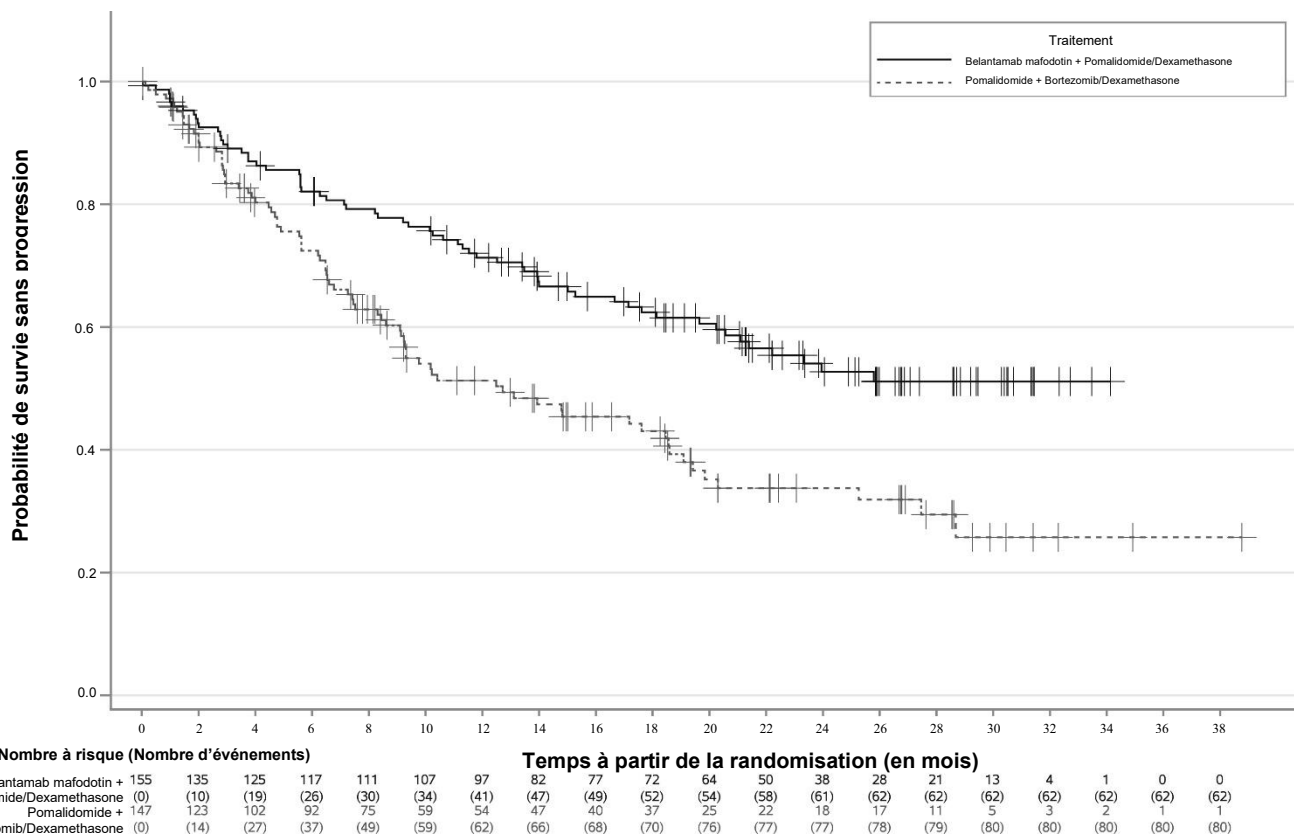
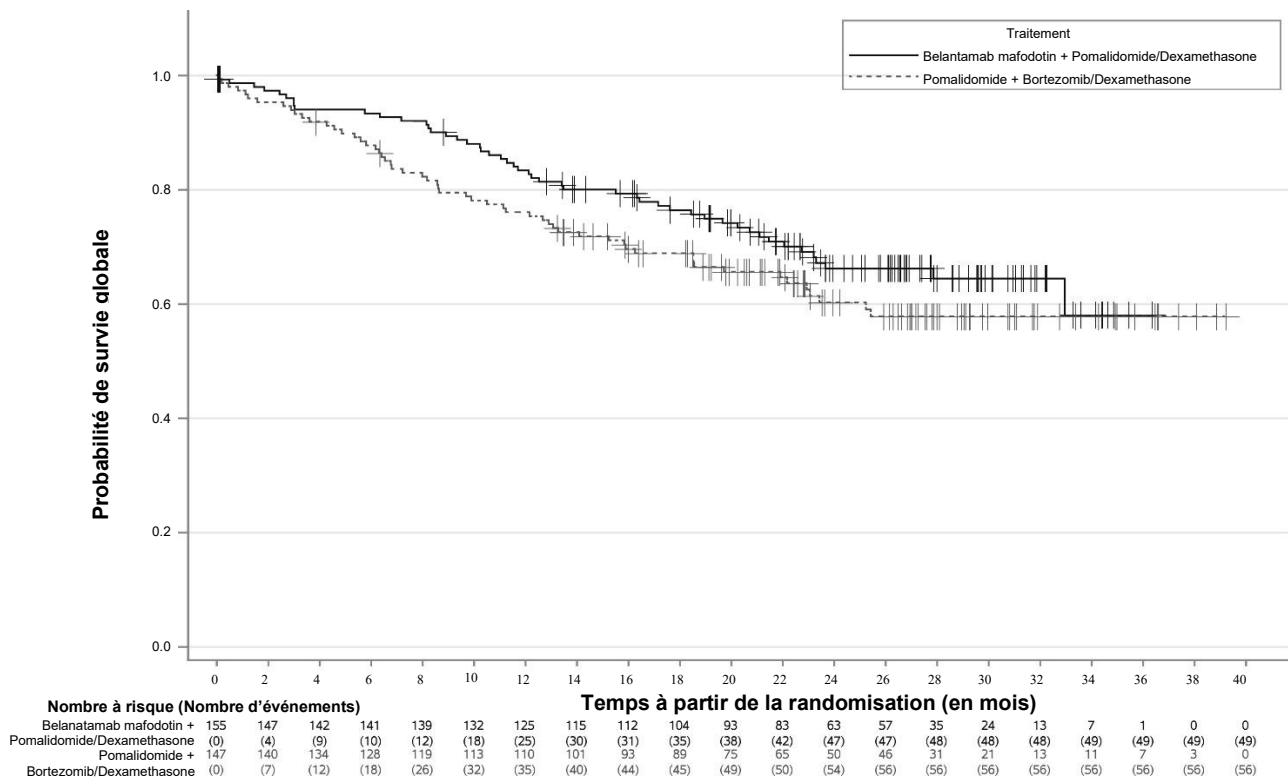


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale dans DREAMM-8



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Blenrep dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration maximale de belantamab mafodotin (ADC) a été atteinte au moment ou peu après la fin de la perfusion, tandis que les concentrations de cys-mcMMAF ont atteint un pic environ 24 heures après l'administration.

Le Tableau 8 décrit la pharmacocinétique du belantamab mafodotin pour des doses de 2,5 mg/kg au cycle 1, jour 1, à la fin du premier intervalle de 3 semaines.

Tableau 8 : Pharmacocinétique de Belantamab mafodotin à la fin du premier intervalle de 3 semaines^a

	ASC ^b	C _{avg21}	C _{max}	C _{tau}
ADC (%)	3 950 mcg•h/mL (30,6)	7,83 mcg/mL (30,6)	43,7 mcg/mL (22,1)	2,03 mcg/mL (62,5)
cys-mcMMAF (%)	94,2 ng•h/mL (42,3)	0,243 ng/mL (42,4)	0,976 ng/mL (45,3)	–

ADC = anticorps immuno-conjugué ; ASC = aire sous la courbe ; C_{avg21} = concentration moyenne de belantamab mafodotin sur 21 jours ; C_{max} = concentration plasmatique maximale ; C_{tau} = concentration à la fin d'un intervalle de dosage.

^a Données présentées sous forme de moyenne géométrique (% CV), basé sur des modèles PK de population.

^b L'ASC pour l'ADC est ASC_(0-21jours) et ASC_(0-7jours) pour cys-mcMMAF.

L'accumulation de belantamab mafodotin (ADC) était minimale à modérée (le rapport du cycle 3 au cycle 1 était de 1,13 pour le C_{max} et de 1,58 pour l'ASC) et l'accumulation de cys-mcMMAF était négligeable, comme observé dans les études cliniques avec un schéma posologique toutes les 3 semaines.

Distribution

In vitro, le cys-mcMMAF a montré une faible liaison aux protéines (70 % non liée à une concentration de 5 ng/mL) dans le plasma humain, de manière dépendante de la concentration.

D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, la moyenne géométrique (CV géométrique %) du volume de distribution de belantamab mafodotin à l'état d'équilibre était de 10,8 L (22 %).

Biotransformation

La portion d'anticorps monoclonal du belantamab mafodotin devrait subir une protéolyse en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquitaires. La clairance métabolique du cys-mcMMAF était limitée dans les études d'incubation de fractions hépatiques humaines S9.

Interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* ont démontré que le cys mcMMAF n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur, ni un substrat sensible des enzymes du cytochrome P450, mais il est un substrat du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3, de protéines associées à la résistance polymédicamenteuse (MRP)1, MRP2, MRP3, de la pompe d'efflux des acides sels biliaires (BSEP) et un substrat possible de la P-glycoprotéine (P-gp). Aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'est attendue avec des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes et transporteurs.

Élimination

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients traités par belantamab mafodotin en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments, la moyenne géométrique (CV géométrique %) de la clairance systémique initiale (CL) de belantamab mafodotin (ADC) était de 0,901 L/jour (40 %), et la demi-vie d'élimination était de 13 jours (26 %). Après le traitement, la CL à l'état d'équilibre était de 0,605 L/jour (43 %), soit environ 33 % inférieure à la CL systémique initiale, avec une demi-vie d'élimination de 17 jours (31 %).

La fraction de cys-mcMMAF intacte excrétée dans l'urine n'était pas substantielle (environ 18 % de la dose) après la dose du cycle 1, sans preuve de présence d'autres métabolites liés au MMAF.

Linéarité/non-linéarité

Le belantamab mafodotin présente une pharmacocinétique proportionnelle à la dose, dans l'intervalle de dose recommandé, avec une réduction de la clairance au cours du temps.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Sur la base d'une population de patients âgés de 32 à 89 ans, l'âge n'était pas une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de population.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance sévère (DFGe 15-29 mL/min, n = 8) ou d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min) avec dialyse (n = 8) ou sans dialyse (n = 5), la C_{max} et l'ASC_(0-tau) du belantamab mafodotin se situaient à des valeurs comprises dans un intervalle d'approximativement 20% par rapport à celles observées chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 mL/min, n = 8). Pour le cys-mcMMAF, les changements de la C_{max} et l'ASC_(0-168h) étaient plus variables (jusqu'à environ un facteur 2). Globalement, l'insuffisance rénale n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du belantamab mafodotin ou du cys-mcMMAF.

La fonction rénale (DFGe 12-150 mL/min) n'était pas une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de population qui incluaient des patients ayant une fonction rénale normale, légère (DFGe 60-89 mL/min), modérée (DFGe 30-59 mL/min) ou sévère (DFGe < 30 mL/min ne nécessitant pas de dialyse).

Le belantamab mafodotin ne devrait pas être éliminé par dialyse en raison de sa taille moléculaire. Bien que le cys-mcMMAF libre puisse être éliminé par dialyse, l'exposition systémique au cys-mcMMAF est très faible et n'a pas été associée à l'efficacité ou à l'innocuité d'après l'analyse exposition-réponse.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. La fonction hépatique, selon la classification du National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, n'était pas une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de la population qui comprenaient des patients présentant une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique

légère (bilirubine totale $> \text{LSN}$ à $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, et toute AST ou bilirubine totale $\leq \text{LSN}$ avec AST $> \text{LSN}$) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5 \times \text{LSN}$ à $\leq 3 \times \text{LSN}$ et tout AST). Des données limitées sont disponibles pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ($n = 5$) ou d'insuffisance hépatique sévère ($n = 1$, bilirubine totale $> 3 \times \text{LSN}$ et toute AST) dans les analyses pharmacocinétiques de population.

Poids corporel

Le poids corporel (37 à 170 kg) était une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de population, mais cet effet sera ajusté par le schéma posologique proportionnel au poids (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Dans des études non-cliniques, les principales réactions indésirables (directement associées au belantamab mafodotin) observées chez le rat et le singe, à des expositions similaires à la dose recommandée de 2,5 mg/kg en clinique, étaient une augmentation du taux d'enzymes hépatiques parfois associée à une nécrose hépatocellulaire à des doses respectivement ≥ 10 et ≥ 3 mg/kg, et une augmentation des macrophages alvéolaires associées à la présence de matériel éosinophilique dans les poumons à des doses ≥ 3 mg/kg (chez le rat uniquement). La plupart des effets observés chez l'animal étaient en lien avec le conjugué cytotoxique du médicament, les modifications histopathologiques observées au niveau des testicules et des poumons n'étaient pas réversibles chez le rat.

Des nécroses unicellulaires de l'épithélium cornéen et/ou une augmentation des mitoses des cellules épithéliales cornéennes ont été observées chez le rat et le lapin. Une inflammation du stroma cornéen corrélée à un haze superficiel et à une vascularisation a été observée chez le lapin. Le belantamab mafodotin a été internalisé dans les cellules de l'organisme par un mécanisme indépendant de l'expression du récepteur BCMA sur la membrane cellulaire.

Carcinogénicité/mutagénicité

Le belantamab mafodotin s'est montré génotoxique dans un test de screening *in vitro* sur les lymphocytes humains, ce qui est cohérent avec l'effet pharmacologique induit par le cys-mcMMAF qui consiste à perturber les microtubules produisant une aneuploïdie.

Aucune étude de carcinogénicité ou de génotoxicité définitive n'a été conduite avec le belantamab mafodotin.

Toxicologie de la reproduction

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer les effets potentiels de belantamab mafodotin sur la reproduction ou le développement. Le mécanisme d'action du belantamab mafodotin consiste à tuer les cellules en division rapide et aurait par conséquent un effet délétère sur un embryon en développement dont les cellules se divisent rapidement. Il existe également un risque potentiel de modifications héréditaires liées à l'aneuploïdie des cellules germinales féminines.

Des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles ont été observés chez les animaux à des doses ≥ 10 mg/kg, ce qui correspond à environ 4 fois l'exposition à la dose clinique. Des follicules lutéinisés non ovulatoires ont été observés dans les ovaires de rats après 3 doses hebdomadaires. Des anomalies sur les organes reproducteurs mâles ont été observées, avec une progression après l'administration de doses répétées chez le rat. Ces anomalies comprenaient une dégénérescence/atrophie marquée des tubes séminifères qui ne s'est généralement pas résorbée après l'arrêt du traitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate sodique dihydraté
Acide citrique monohydraté (E330)
Tréhalose dihydraté
Édétate disodique
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Solution reconstituée

La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 4 heures à température ambiante (20 °C – 25 °C) ou conservée au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) jusqu'à 4 heures. Ne pas congeler.

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) jusqu'à 24 heures avant l'administration. Ne pas congeler. Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur, la laisser s'équilibrer à la température ambiante avant de l'administrer.

La solution diluée pour perfusion peut être conservée à température ambiante (20 °C – 25 °C) jusqu'à 6 heures maximum (incluant la durée de perfusion).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blenrep 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Flacon de verre de type 1 de 6 mL contenant 70 mg de poudre scellé avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et une bague en aluminium avec une capsule amovible en plastique.

Présentation : 1 flacon

Blenrep 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Flacon de verre de type 1 de 6 mL contenant 100 mg de poudre scellé avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et une bague en aluminium avec une capsule amovible en plastique.

Présentation : 1 flacon

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation de Blenrep. Suivre les procédures de manipulation et d'élimination appropriées des médicaments anticancéreux.

Préparation de la solution pour perfusion

Blenrep est un médicament anticancéreux cytotoxique. Il doit être manipulé avec précaution. La reconstitution et la dilution de la solution doivent être effectuées en condition aseptique.

Calculer la dose (mg), le volume total (mL) de solution nécessaire et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient (kg).

Reconstitution

1. Sortir le ou les flacons de Blenrep du réfrigérateur et les laisser reposer pendant environ 10 minutes jusqu'à ce qu'ils soient à température ambiante.
2. Reconstituer chaque flacon de 70 mg avec 1,4 mL d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL. Agitez doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.

Reconstituer chaque flacon de 100 mg avec 2 mL d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL. Agitez doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.

3. Inspectez visuellement la solution reconstituée afin de détecter la présence de particules et toute coloration anormale. La solution reconstituée doit se présenter sous la forme d'un liquide transparent à opalescent, incolore à jaune ou brun. Jeter la solution reconstituée en cas de présence de corps étrangers, autres que des particules protéiques translucides à blanches.

Dilution

1. Prélever de chaque flacon le volume nécessaire pour la dose calculée.
2. Ajouter la quantité nécessaire de Blenrep dans la poche pour perfusion contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (9mg/mL). Mélanger délicatement la solution diluée par retournement. La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 0,2 mg/ml et 2 mg/mL. Ne pas secouer.
3. Jeter toute la solution reconstituée inutilisée de Blenrep restant dans le flacon.

Si la solution diluée pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à 24 heures avant l'administration. Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur, la laisser s'équilibrer à la température ambiante avant de l'administrer. La solution diluée peut être conservée à température ambiante (20 °C – 25 °C) pendant un maximum de 6 heures avant l'administration (incluant la durée de perfusion).

Administration

1. Administrer la solution diluée uniquement par perfusion intraveineuse et pendant approximativement 30 minutes à l'aide d'un set de perfusion en polychlorure de vinyle ou en

polyoléfine. Dans le cas où le temps d'administration devrait être prolongé au-delà de 30 minutes, ne dépassez pas la durée d'utilisation autorisée de 6 heures, incluant la préparation et l'administration de la dose.

2. Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution diluée. Cependant, si la solution diluée est filtrée, il est recommandé d'utiliser un filtre de 0,2 µm ou 0,22 µm à base de polyéthersulfone (PES).

Elimination

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
D24 YK11

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

Blenrep 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/25/1948/002

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

Date de première autorisation :

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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE 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

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90,
San Polo di Torrile, Parma 43056,
Italie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90,
San Polo di Torrile, Parma 43056,
Italie

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.

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Blenrep dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit s'accorder sur le contenu et le format des documents éducationnels, y compris les médias de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque État membre où Blenrep est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire ou de dispenser Blenrep, ainsi que les patients recevant Blenrep, aient accès aux documents éducationnels suivants, qui doivent être diffusés conformément aux modalités de mise en œuvre convenues avec l'autorité nationale compétente :

- Documents éducationnels pour les professionnels de santé
- Documents éducationnels pour les patients
- La carte patient.

Les documents éducationnels destinés aux professionnels de santé contiennent les messages clés suivants :

- Informations détaillées sur les effets oculaires du belantamab mafodotin, y compris la classification appropriée
- Description des examens oculaires requis pour les patients recevant du belantamab mafodotin avant chacune des 4 premières doses de belantamab mafodotin, puis selon la situation clinique:
 - Examen à la lampe à fente pour fournir des informations détaillées sur l'impact du belantamab mafodotin sur l'œil, y compris l'examen de la cornée, les anomalies tels que la kératite ponctuée superficielle, les modifications épithéliales d'aspect microkystique et le haze, avec ou sans modification de l'acuité visuelle.
 - Mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) afin d'évaluer l'impact de toute anomalie cornéenne sur l'acuité visuelle.
- Messages clés à transmettre lors du conseil aux patients :
 - Avertir les patients que des effets indésirables oculaires peuvent survenir pendant le traitement.
 - Il doit être conseillé aux patients d'administrer des larmes artificielles sans conservateur au moins 4 fois par jour pendant le traitement.
 - Les patients doivent éviter de porter des lentilles de contact jusqu'à la fin du traitement.
 - Les patients doivent consulter leur hématologue/oncologue en cas d'apparition d'effets indésirables oculaires.

Les documents éducationnels destinés aux patients contiennent les messages clés suivants :

- Description des problèmes oculaires rapportés avec le belantamab mafodotin qui peuvent survenir pendant le traitement.
- Des examens oculaires doivent être réalisés avant chacune des 4 premières doses de belantamab mafodotin, puis selon la situation clinique.
- Des informations de base sur l'anatomie et la physiologie de l'œil ainsi qu'une description des examens oculaires.
- Les patients présentant des problèmes oculaires peuvent nécessiter un ajustement de la dose de leur traitement par belantamab mafodotin, ce qui signifie soit une réduction de la dose, soit un espacement entre les doses. Votre médecin pourrait également vous demander de consulter un ophtalmologue.
- Informez votre hématologue/oncologue de tout antécédent de troubles visuels ou oculaires.
- Si vous ressentez des modifications de votre vision pendant le traitement par belantamab mafodotin, contactez votre hématologue/oncologue.

- Votre médecin vous demandera d'utiliser des gouttes pour les yeux appelées larmes artificielles sans conservateur pendant le traitement. Administrez-les conformément aux instructions.
- Outil de suivi des gouttes pour les yeux et des rendez-vous.

La carte patient contient les messages clés suivants :

- Indique que le patient est sous traitement par belantamab mafodotin, connu pour causer des effets indésirables oculaires graves (y compris la kératite), et contient les coordonnées de l'hématologue/oncologue prescripteur et de l'ophtalmologue référent.
- A présenter au médecin lors des consultations de suivi régulières.
- Les patients doivent présenter la carte patient à leur pharmacien pour se procurer des larmes artificielles sans conservateur à utiliser, comme indiqué.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BLNREP 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
belantamab mafodotin

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

Chaque flacon contient 70 mg de belantamab mafodotin (50 mg/mL après reconstitution)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, tréhalose dihydraté, édétate disodique, polysorbate 80. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.
A usage unique seulement.

[Appuyer ici pour ouvrir](#)

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 : manipuler avec précaution

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

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

Glaxosmithkline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande, D24 YK11

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

EU/1/25/1948/001

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 DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BLNREP 70 mg, poudre pour solution à diluer
belantamab mafodotin
IV
Cytotoxique

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

70 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BLENREP 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
belantamab mafodotin

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

Chaque flacon contient 100 mg de belantamab mafodotin (50 mg/mL après reconstitution)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, tréhalose dihydraté, édétate disodique, polysorbate 80. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.
A usage unique seulement.

[Appuyer ici pour ouvrir](#)

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 : manipuler avec précaution

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

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

Glaxosmithkline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande, D24 YK11

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

EU/1/25/1948/002

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 DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BLNREP 100 mg, poudre pour solution à diluer
belantamab mafodotin
IV
Cytotoxique

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Blenrep 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Blenrep 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion belantamab mafodotin

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

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ? :

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

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

Blenrep contient la substance active belantamab mafodotin. Il est utilisé en association avec d'autres médicaments contre le cancer pour traiter des adultes atteints d'un cancer de la moelle osseuse appelé myélome multiple.

Le belantamab mafodotin se compose d'un *anticorps monoclonal* lié à un agent cytotoxique (un type de médicament contre le cancer). L'anticorps monoclonal est une protéine conçue pour reconnaître les cellules cancéreuses du myélome multiple dans votre corps et s'y fixer. Une fois fixé aux cellules cancéreuses, l'agent cytotoxique est libéré à l'intérieur de ces cellules entraînant leur mort.

Blenrep vous sera administré en association avec d'autres médicaments contre le cancer utilisés pour traiter le myélome multiple :

- le bortézomib et la dexaméthasone, ou
- le pomalidomide et la dexaméthasone.

Il est important que vous lisiez les notices destinées aux patients de ces autres médicaments. Si vous avez des questions concernant ces médicaments, demandez à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir BLENREP

Blenrep ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique au belantamab mafodotin ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

→ Si vous pensez que c'est votre cas, **adressez-vous à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Blenrep, si vous avez :

Des problèmes à l'œil

Ce médicament peut causer des modifications à la surface de votre œil, ce qui peut entraîner des changements de vision, une vision floue ou une sécheresse des yeux.

Un examen de vos yeux doit être réalisé par un ophtalmologue avant chacune des 4 premières doses de ce médicament. Votre médecin peut vous prescrire des examens oculaires supplémentaires pendant votre traitement par Blenrep. Même si votre vision semble bonne, il est important de faire vérifier vos yeux pendant le traitement par ce médicament car certains changements peuvent survenir sans symptôme et ne peuvent être identifiés que lors d'un examen de l'œil.

→ **Ne portez pas de lentilles de contact** pendant votre traitement, sauf indication contraire de votre ophtalmologue.

Votre médecin vous demandera d'utiliser des gouttes pour les yeux appelées larmes artificielles sans conservateur au moins 4 fois par jour pendant le traitement pour humidifier et lubrifier votre œil. Vous devrez les appliquer selon les instructions.

Prévenez votre médecin si vous remarquez des changements de votre vision. Votre médecin pourra réduire la dose ou modifier l'intervalle de temps entre les doses. Votre médecin pourra également vous demander de consulter un ophtalmologue.

→ **Contactez votre médecin** si votre vision est floue ou si vous avez d'autres problèmes aux yeux.

Des bleus et des saignements anormaux

Blenrep peut diminuer le nombre de cellules sanguines appelées plaquettes qui aident votre sang à coaguler.

Les symptômes d'un faible niveau de plaquettes (*thrombopénie*) comprennent :

- des bleus anormaux sous la peau,
- des saignements plus longs que d'habitude après une prise de sang ou une coupure de la peau,
- des saignements au niveau du nez ou de vos gencives ou des saignements plus graves.

Votre médecin vous demandera de faire une prise de sang avant le début du traitement et de manière régulière pendant le traitement par Blenrep, afin de vérifier que vous avez un taux de plaquettes normal.

→ **Avertissez votre médecin** si vous développez des saignements ou des bleus anormaux, ou d'autres symptômes qui vous inquiètent.

Des réactions liées à la perfusion

Blenrep est administré en goutte-à-goutte (*perfusion*) dans une veine. Il arrive que certaines personnes qui reçoivent des perfusions développent des *réactions liées à la perfusion* pouvant survenir pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Dans de rares cas, vous pouvez avoir une réaction

allergique sévère qui peut inclure un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, des difficultés à avaler ou à respirer ou une éruption cutanée avec démangeaisons (*urticaire*).

- Pour plus de signes de réaction liée à la perfusion, voir la rubrique 4.
- **Demander une aide médicale immédiatement** si vous pensez avoir une réaction allergique.

Si vous avez déjà eu une réaction à une perfusion de ce médicament, ou d'un autre médicament :

- **Avertissez votre médecin ou infirmier/ère** avant de recevoir une autre perfusion.

Des inflammations pulmonaires

Une inflammation sévère des poumons et menaçant le pronostic vital (*pneumopathie inflammatoire*) est survenue chez certaines personnes ayant reçu Blenrep.

Les symptômes possibles de l'inflammation pulmonaire comprennent :

- Essoufflement
- Douleur thoracique
- Apparition ou aggravation de la toux

Si vous présentez des symptômes de pneumopathie inflammatoire, votre médecin peut décider de retarder ou d'arrêter le traitement par Blenrep.

- **Informez votre médecin** si vous développez des problèmes pulmonaires ou des symptômes liés à la respiration qui vous inquiètent.

Si vous avez ou avez précédemment eu une infection par le virus de l'hépatite B

Parlez-en à votre médecin si vous pourriez avoir ou avez précédemment eu une infection par le virus de l'hépatite B. Ce médicament peut provoquer une réactivation de l'infection. Votre médecin peut vérifier les signes d'infection avant et pendant le traitement.

- **Informez votre médecin** si vous remarquez l'un des signes ou symptômes suivants : aggravation de la fatigue, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux et urine foncée. Si vous présentez des symptômes d'infection de l'hépatite B, votre médecin peut décider de retarder ou d'arrêter le traitement avec Blenrep.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas destiné aux enfants ni aux adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Blenrep

- **Informez votre médecin** si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

L'effet de Blenrep sur le bébé à naître n'est pas connu. L'utilisation de ce médicament pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez d'avoir un bébé :

- **Informez votre médecin** avant de recevoir ce médicament.

Si vous êtes une femme en âge de procréer :

- Votre médecin vous demandera de faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par Blenrep.
- Vous devez utiliser une **contraception efficace** pendant le traitement et pendant 4 mois après votre dernière dose de Blenrep.

Si vous êtes un homme susceptible de concevoir un enfant :

- Vous devez utiliser une **contraception efficace** pendant le traitement et pendant 6 mois après votre dernière dose de Blenrep.

Allaitement

Le passage de Blenrep dans le lait maternel n'est pas connu. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement ni pendant 3 mois après votre dernière dose de ce médicament.

Parlez-en à votre médecin si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

Fertilité

Il est recommandé aux hommes et aux femmes qui vont être traités avec ce médicament et souhaitent avoir des enfants de consulter un spécialiste de la fertilité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Blenrep peut entraîner des problèmes de vue pouvant affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

- ➔ **Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines**, sauf si vous êtes sûr que votre vue n'est pas affectée. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Blenrep contient du polysorbate et du sodium

Ce médicament contient respectivement 0,28 mg de polysorbate 80 (E433) dans chaque flacon de 70 mg et 0,4 mg de polysorbate 80 (E433) dans chaque flacon de 100 mg, ce qui équivaut à 0,2 mg/mL dans chaque flacon. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

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

3. Comment Blenrep est administré

Votre médecin déterminera la bonne dose de Blenrep. La dose est calculée en fonction de votre poids corporel.

Blenrep est administré en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le myélome multiple.

- Lorsqu'il est administré avec le bortézomib et la dexaméthasone, la dose initiale recommandée de Blenrep est de 2,5 mg par kilogramme de poids corporel, toutes les 3 semaines.
- Lorsqu'il est administré avec le pomalidomide et la dexaméthasone, la dose initiale recommandée de Blenrep est de 2,5 mg par kilogramme de poids corporel pour la première dose, puis de 1,9 mg par kilogramme de poids corporel, toutes les 4 semaines.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera ce médicament en perfusion (*goutte-à-goutte*) dans une veine sur une durée de 30 minutes.

Votre médecin conviendra avec vous du nombre de traitements nécessaires. Le traitement se poursuivra jusqu'à aggravation de votre maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets indésirables inacceptables. Votre médecin discutera de la durée du traitement avec vous.

Avant votre perfusion, vous devez appliquer des gouttes lubrifiantes et humidifiantes pour les yeux (*larmes artificielles sans conservateur*). Vous devez continuer d'utiliser des gouttes pour les yeux au moins 4 fois par jour tant que vous recevez le traitement par Blenrep.

➔ **Lisez les informations** sous « Des problèmes à l'œil » dans la rubrique 2 de cette notice.

Si vous recevez plus de Blenrep que vous n'auriez dû

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera ce médicament. Dans le cas peu probable où vous en recevez trop (surdosage), votre médecin vous surveillera pour détecter d'éventuels effets indésirables.

Si vous manquez une administration de Blenrep

Pour être sûr que votre traitement fonctionne, il est très important d'aller à tous vos rendez-vous. Si vous manquez un rendez-vous, prenez un autre rendez-vous dès que possible.

➔ Contactez votre médecin ou l'hôpital dès que possible pour prendre un nouveau rendez-vous.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Effets indésirables graves

Certains effets indésirables peuvent être graves. Consultez immédiatement un médecin si vous ressentez les effets indésirables graves suivants :

Très fréquent : peuvent concerner plus de 1 personne sur 10

- COVID-19. Les symptômes peuvent inclure :
 - fièvre
 - frissons
 - toux
 - maux de gorge
 - congestion ou écoulement nasal
 - perte récente du goût ou de l'odorat.
 - infection des poumons (*pneumonie*). Les symptômes peuvent inclure :
 - essoufflement
 - douleurs thoraciques
 - apparition ou aggravation de la toux
 - bleus et saignements anormaux, dus à un faible nombre d'un type de cellules sanguines appelées plaquettes, qui aident le sang à coaguler (*thrombopénie*).
- ➔ **Lisez les informations** sous « Des bleus et des saignements anormaux » dans la rubrique 2 de cette notice.
- faible nombre de globules blancs (*neutropénie*), ce qui peut augmenter le risque d'infections. Les symptômes peuvent inclure :
 - fièvre.
 - frisson

- sensation de fatigue
- fièvre (*pyrexie*). Les symptômes peuvent inclure :
 - frissons
 - bouffées de chaleur

Fréquent : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10

- Infection pulmonaire COVID-19 (*pneumonie*). Les symptômes peuvent inclure :
 - essoufflement ou difficulté à respirer
 - toux
 - douleurs thoraciques
 - fièvre
 - fatigue extrême (*fatigue*)
 - confusion.
- Réactions liées à la perfusion
 Certaines personnes peuvent avoir des réactions de type allergique lors d'une administration par perfusion. Ces réactions apparaissent habituellement dans les minutes ou les heures qui suivent le traitement, mais peuvent également apparaître jusqu'à 24 heures après le traitement. Les symptômes incluent :
 - bouffées de chaleur,
 - frissons,
 - fièvre,
 - difficulté pour respirer,
 - rythme cardiaque rapide,
 - chute de la pression artérielle.

➔ **Demander une aide médicale immédiatement** si vous pensez que vous avez peut-être une réaction.

Peu fréquents : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100

- trouble des vaisseaux sanguins dans le foie (*trouble vasculaire porto-sinusoïdal*). Cela peut entraîner :
 - des tests sanguins hépatiques anormaux et des problèmes à long terme tels qu'une augmentation de la pression dans les vaisseaux sanguins dans l'abdomen (*hypertension portale*)
 - un gonflement des vaisseaux sanguins (*varices*) du tube qui va de la bouche à l'estomac (*œsophage*)
 - ou une accumulation de liquide dans l'abdomen pouvant causer des douleurs abdominales, une prise de poids ou un gonflement de l'abdomen (*ascites*).

Autres effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec Blenrep lorsqu'il est administré avec le bortézomib et la dexaméthasone et Blenrep lorsqu'il est administré avec le pomalidomide et la dexaméthasone. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents : peuvent concerner plus de 1 personne sur 10

- problèmes oculaires, y compris :
 - vision floue
 - changements à la surface de votre œil
 - sécheresse des yeux

- sensibilité à la lumière (*photophobie*)
- sensation de quelque chose dans l'œil (sensation de corps étranger dans les yeux),
- irritation oculaire
- douleur oculaire
- diminution de la vision
- opacification du cristallin (*cataracte*).

➔ **Lisez les informations** sous « Des problèmes à l'œil » dans la rubrique 2 de cette notice.

- rhume ou symptômes de rhume comme la toux, un écoulement nasal ou un mal de gorge (*infection des voies respiratoires supérieures*).
- faible nombre de globules rouges qui transportent l'oxygène dans le sang (*anémie*), provoquant une faiblesse et une fatigue
- faible nombre de globules blancs dans le sang qui aident à combattre les infections (*lymphopénie*)
- difficulté à s'endormir et à rester endormi et mauvaise qualité de sommeil (*insomnie*)
- lésions nerveuses (*neuropathies*)
- toux
- diarrhée
- nausée
- constipation
- analyses sanguines anormales indiquant des troubles hépatiques (*alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et gamma glutamyltransférase*)
- douleurs articulaires
- maux de dos
- sensation de fatigue (*fatigue*).

Fréquents : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10

- autres problèmes oculaires, y compris :
 - production accrue de larmes (*larmolement*)
 - vision double (*diplopie*)
 - démangeaisons oculaires (*prurit oculaire*)
 - gêne oculaire
 - ulcérations oculaires, possiblement associées à une infection (*ulcère cornéen*)
 - problèmes de vision
- infection des parties du corps qui recueillent et évacuent l'urine (*infection des voies urinaires*)
- inflammation des voies respiratoires dans les poumons (*bronchite*)
- faible taux de globules blancs qui aident à combattre l'infection (*leucopénie*)
- faible taux de globules blancs avec fièvre (*neutropénie fébrile*)
- faible taux d'anticorps appelés « immunoglobulines » dans le sang qui aident à combattre l'infection (*hypogammaglobulinémie*)
- diminution de l'appétit
- difficulté à respirer (*dyspnée*)
- vomissement
- éruption cutanée
- taux anormal de créatine phosphokinase dans le sang
- urine mousseuse, écumeuse ou avec des bulles indiquant un taux élevé de protéines dans l'urine (*albuminurie*)
- faiblesse (*asthénie*).

Peu fréquents : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100

- réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B lorsque vous avez déjà eu l'hépatite B dans le passé

→ **Lisez les informations** sous « Si vous avez ou avez précédemment eu une infection par le virus de l'hépatite B » dans la rubrique 2 de cette notice.

- essoufflement, douleurs thoraciques et toux, dus à une inflammation des poumons (*pneumopathie inflammatoire*)
- **Lisez les informations** sous « Des inflammations pulmonaires » dans la rubrique 2 de cette notice.

Autres effets indésirables rapportés (fréquence indéterminée) :

- diminution de la sensibilité (*hypoesthésie*) de la cornée (la couche transparente devant l'œil qui recouvre la pupille et l'iris).

Déclaration des effets secondaires

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. 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 Blenrep

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère sont responsables de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout produit inutilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé.

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'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 4 heures à température ambiante (20 °C – 25 °C) ou au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) pendant un maximum de 4 heures. Ne pas congeler.

La solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) jusqu'à 24 heures avant l'administration. Ne pas congeler. Si la solution diluée a été conservée au réfrigérateur, la laissez atteindre la température ambiante avant de l'administrer. La solution diluée pour perfusion peut être conservée à température ambiante (20 °C – 25 °C) pendant un maximum de 6 heures.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre professionnel de santé jettera les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Blenrep

La substance active est le belantamab mafodotin. Un flacon de poudre contient respectivement 70 mg ou 100 mg de belantamab mafodotin. Après reconstitution, la solution contient 50 mg de belantamab mafodotin par mL.

Les autres ingrédients sont le citrate de sodium dihydraté, l'acide citrique monohydraté (E330), le tréhalose dihydraté, l'édétate disodique et le polysorbate 80 (E433) (voir rubrique 2 « Blenrep contient du polysorbate et du sodium »).

Comment se présente Blenrep et contenu de l'emballage extérieur

Blenrep 70 mg poudre à diluer pour solution pour perfusion (poudre pour solution à diluer) et Blenrep 100 mg poudre à diluer pour solution pour perfusion (poudre pour solution à diluer) sont présentés sous forme de poudre blanche à jaune dans un flacon en verre disposant d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule amovible en plastique. Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlande
D24 YK11

Fabricant

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA,
Strada Provinciale Asolana, 90,
San Polo di Torrile, Parma 43056
Italie

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

Nederland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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

Instructions détaillées concernant l'utilisation, la manipulation, la reconstitution et l'administration

Le nom commercial et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation de Blenrep. Suivre les procédures de manipulation et d'élimination appropriées des médicaments anticancéreux.

Préparation de la solution pour perfusion

Blenrep est un médicament anticancéreux cytotoxique. Il doit être manipulé avec précaution. La reconstitution et la dilution de la solution doivent être effectuées en condition aseptique.

Calculer la dose (mg), le volume total (mL) de solution nécessaire et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient (kg).

Reconstitution

1. Sortir le ou les flacons de Blenrep du réfrigérateur et les laisser reposer pendant environ 10 minutes jusqu'à ce qu'ils soient à température ambiante.
2. Reconstituer chaque flacon de **70 mg** avec **1,4 mL** d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL. Agitez doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.

Reconstituer chaque flacon de **100 mg** avec **2 mL** d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL. Agitez doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.

3. Inspectez visuellement la solution reconstituée afin de détecter la présence de particules et toute coloration anormale. La solution reconstituée doit se présenter sous la forme d'un liquide transparent à opalescent, incolore à jaune ou brun. Jeter la solution reconstituée en cas de présence de corps étrangers, autres que des particules protéiques translucides à blanches.

Instructions de dilution pour administration intraveineuse

1. Prélever de chaque flacon le volume nécessaire pour la dose calculée.
2. Ajouter la quantité nécessaire de Blenrep dans la poche pour perfusion contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (9 mg/mL). Mélanger délicatement la solution diluée par retournement. La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 0,2 mg/mL et 2 mg/mL. Ne pas secouer.
3. Jeter toute la solution reconstituée inutilisée de Blenrep restant dans le flacon.

Si la solution diluée pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) jusqu'à 24 heures avant l'administration. Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur, la laisser s'équilibrer à la température ambiante avant de l'administrer. La solution diluée peut être conservée à température ambiante (20 °C – 25 °C) pendant un maximum de 6 heures avant l'administration (comprenant la durée de perfusion).

Instructions pour l'administration

1. Administrer la solution diluée par perfusion intraveineuse seulement pendant approximativement 30 minutes à l'aide d'un set de perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine. Dans le cas où le temps d'administration devrait être prolongé au-delà de 30 minutes, ne dépassez pas la durée d'utilisation autorisée de 6 heures, incluant la préparation et l'administration de la dose.
2. Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution diluée. Cependant, si la solution diluée est filtrée, il est recommandé d'utiliser un filtre de 0,2 µm ou 0,22 µm à base de polyéthersulfone (PES).

Élimination

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