

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 mg de brentuximab vedotin.

Après reconstitution, chaque mL contient 5 mg de brentuximab vedotin.

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

Excipients à effet notoire

Chaque flacon contient environ 13,2 mg de sodium.

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre ou agglomérat, blanc à blanc cassé.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Lymphome hodgkinien

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

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récidive ou de progression après une greffe autologue de cellules souches (ASCT).

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

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

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

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

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

Lymphome T cutané

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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

Posologie

Traitement du LH non précédemment traité

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

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

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

LH avec risque accru de récidive ou de progression

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

Le traitement par ADCETRIS doit être instauré après rétablissement de l'ASCT sur la base d'une évaluation clinique. Ces patients doivent recevoir un maximum de 16 cycles.

LH récidivant ou réfractaire

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

La dose initiale recommandée lors de la reprise du traitement pour les patients précédemment répondeurs à un traitement par ADCETRIS est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Dans certains cas, le traitement peut être initié à la dernière dose tolérée.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

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

LAGCs non précédemment traité

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

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

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

LAGCs récidivant ou réfractaire

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

La dose initiale recommandée lors de la reprise du traitement pour les patients précédemment répondeurs à un traitement par ADCETRIS est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Dans certains cas, le traitement peut être initié à la dernière dose tolérée.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients qui obtiennent au moins une stabilisation de la maladie doivent recevoir un minimum de 8 cycles et un maximum de 16 cycles (soit approximativement 1 an).

LTC

La dose recommandée est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients atteints de LTC doivent recevoir un maximum de 16 cycles.

Général

Si le poids du patient est supérieur à 100 kg, utiliser 100 kg pour le calcul de la dose.

Une numération formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion du traitement.

Les patients doivent être surveillés pendant et après la perfusion.

Adaptations posologiques

Neutropénie

Si une neutropénie se développe au cours du traitement, reporter le traitement. Les adaptations posologiques recommandées sont indiquées dans le Tableau 1 et 2 ci-dessous respectivement pour le traitement en monothérapie ou en association.

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

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

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

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

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

Grade de sévérité de la neutropénie (signes et symptômes [description abrégée des CTCAE ^a])	Modification du schéma posologique
Grade 1 (< LIN-1 500/mm ³ < LIN-1,5 x 10 ⁹ /l) ou Grade 2 (< 1 500-1 000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Une prophylaxie primaire par G-CSF est recommandée dès la première dose chez tous les patients adultes recevant le traitement en association. Poursuivre le traitement à la même posologie.
Grade 3 (< 1 000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) ou Grade 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	

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

Neuropathie périphérique

Les adaptations posologiques recommandées en cas d'apparition sous traitement ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique sensitive ou motrice sont indiquées dans le Tableau 3 et 4 ci-dessous respectivement pour le traitement en monothérapie ou en association.

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

Grade de sévérité de la neuropathie périphérique sensitive ou motrice (signes et symptômes [description abrégée des CTCAE ^a])	Modification du schéma posologique
Grade 1 (paresthésie et/ou perte des réflexes, sans perte de la fonction)	Poursuivre le traitement à la même posologie.
Grade 2 (interférant avec la fonction mais pas sur les activités de la vie quotidienne)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité retourne au Grade ≤ 1 ou soit revenue à la situation initiale puis reprendre le traitement à la posologie réduite de 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.

Grade 3 (interférant avec les activités de la vie quotidienne)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité retourne au Grade ≤ 1 ou soit revenue à la situation initiale puis reprendre le traitement à la posologie réduite de 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.
Grade 4 (neuropathie sensitive invalidante ou neuropathie motrice menaçant le pronostic vital ou entraînant une paralysie)	Arrêter le traitement.

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

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

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

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

Populations spéciales

Insuffisance rénale et hépatique

Traitements en association

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

Les patients insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés en vue de détecter l'apparition d'événements indésirables. La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants hépatiques légers recevant ADCETRIS en association avec AVD est de 0,9 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines. La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants hépatiques légers recevant ADCETRIS en association avec CHP est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Il n'existe pas d'expérience clinique avec ADCETRIS en association avec une chimiothérapie chez les patients insuffisants hépatiques dont la bilirubine totale est $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) (à l'exception du syndrome de Gilbert) ou un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 fois la LSN, ou > 5 fois la LSN si leur élévation peut être raisonnablement associée à la présence du LH dans le foie. L'utilisation d'ADCETRIS en association avec une chimiothérapie doit être évitée chez les patients insuffisants hépatiques modérés et sévères.

Monothérapie

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

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

Sujets âgés

Les recommandations de dose pour les patients âgés de 65 ans ou plus sont les mêmes que pour les adultes. Les données disponibles actuellement sont décrites dans la rubrique "Effets Indésirables" (et 5.1 et 5.2 dans la version complète du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ADCETRIS chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles à ce jour sont décrites dans la rubrique "Effets Indésirables" (et 5.1 et 5.2 dans la version complète du RCP) mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

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

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

ADCETRIS ne doit pas être administré sous forme d'injection intraveineuse directe ou de bolus intraveineux. ADCETRIS doit être administré par une tubulure intraveineuse séparée et ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

CONTRE-INDICATIONS

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

Utilisation concomitante de bléomycine et d'ADCETRIS en raison du risque de toxicité pulmonaire.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de tolérance

Le profil de sécurité d'ADCETRIS est basé sur les données des essais cliniques disponibles, le programme compassionnel (ATU), et l'expérience après commercialisation acquise jusqu'à ce jour. Les fréquences des effets indésirables décrits ci-dessous et dans le Tableau 5 ont été déterminées sur la base des données obtenues à partir d'études cliniques.

Monothérapie

Dans les données compilées d'ADCETRIS en monothérapie dans les études sur le LH, le LAGCs et le LTC (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 et C25007), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) étaient les suivants : infections, neuropathie périphérique sensitive, nausées, fatigue, diarrhée, fièvre, neutropénie, infection des voies respiratoires supérieures, arthralgie, éruption cutanée, toux, vomissements, prurit, neuropathie périphérique motrice, réactions liées à la perfusion, constipation, dyspnée, myalgie, perte de poids et douleur abdominale.

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

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

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

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

Traitements en association

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

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

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

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

Tableau répertoriant les effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec ADCETRIS sont répertoriés selon la classification MedDRA par classe d'organe et de fréquence absolue (voir Tableau 5). Dans chaque classe d'organes, les effets indésirables sont regroupés selon les fréquences définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de sévérité.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés avec ADCETRIS

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables (monothérapie)	Effets indésirables (traitement en association)
------------------------------	------------------------------------	---

Infections et infestations		
Très fréquent :	Infection ^a , infection des voies respiratoires supérieures	Infection ^a , infection des voies respiratoires supérieures
Fréquent :	Zona, pneumonie, herpès, candidose buccale	Pneumonie, candidose buccale, sepsis/choc septique, zona
Peu fréquent :	Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bactériémie à <i>Staphylococcus</i> , infection à cytomégalovirus ou réactivation d'une infection à cytomégalovirus, sepsis/choc septique	Herpès, pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Fréquence indéterminée :	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent :	Neutropénie	Neutropénie ^a , anémie, neutropénie fébrile
Fréquent :	Anémie, thrombopénie	Thrombopénie
Peu fréquent :	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire		
Peu fréquent :	Réaction anaphylactique	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent :		Perte d'appétit
Fréquent :	Hyperglycémie	Hyperglycémie
Peu fréquent :	Syndrome de lyse tumorale	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques		
Très fréquent :		Insomnie
Affections du système nerveux		
Très fréquent :	Neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique motrice	Neuropathie périphérique sensitive ^a , neuropathie périphérique motrice ^a , sensations vertigineuses
Fréquent :	Sensations vertigineuses	
Peu fréquent :	Polyneuropathie démyélinisante	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent :	Toux, dyspnée	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent :	Nausées, diarrhée, vomissements, constipation, douleurs abdominales	Nausées, constipation, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, stomatite
Peu fréquent :	Pancréatite aiguë	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires		
Fréquent :	Élévation de l'alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT)	Élévation de l'alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent :	Éruption cutanée ^a , prurit	Alopécie, éruption cutanée ^a
Fréquent :	Alopécie	Prurit
Peu fréquent :	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique	Syndrome de Stevens-Johnson ^b
Fréquence indéterminée :	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, dorsalgie
Fréquent :	Dorsalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent :	Fatigue, fièvre, réactions liées à la perfusion ^a	Fatigue, fièvre
Fréquent :	Frissons	Réactions liées à la perfusion ^a , frissons
Fréquence indéterminée :	Extravasation au niveau du site de perfusion ^c	
Investigations		
Très fréquent :	Perte de poids	Perte de poids

a. Représente un groupe de termes préférés.

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

c. L'extravasation peut entraîner des rougeurs cutanées, une douleur, un gonflement, des cloques, une exfoliation ou de la cellulite sur ou en périphérie du site de perfusion.

Description des effets indésirables sélectionnés

Neutropénie et neutropénie fébrile

Monothérapie

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

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

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

Traitements en association

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

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

Infections graves et infections opportunistes

Monothérapie

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

Traitements en association

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

Neuropathie périphérique

Monothérapie

Dans les essais cliniques, une neuropathie apparue pendant le traitement a été observée chez 57 % de la population et une neuropathie périphérique motrice a été observée chez 13 % des patients. La neuropathie périphérique a conduit à l'interruption du traitement chez 15 % des patients, à une réduction de la dose chez 15 % des patients et à un report de la dose chez 16 % des patients. Chez les patients ayant développé une neuropathie périphérique, le délai d'apparition médian de la neuropathie périphérique était de 12 semaines. La durée médiane du traitement chez les patients ayant interrompu leur traitement suite à l'apparition d'une neuropathie périphérique était de 11 cycles.

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

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

Traitements en association

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

Parmi les patients ayant développé une neuropathie périphérique, la durée médiane du suivi entre la fin du traitement et la dernière évaluation était de 286 semaines environ. Au moment de la dernière évaluation, la plupart des patients (86 %) qui avaient développé une neuropathie périphérique présentaient une résolution ou une amélioration de leurs symptômes de neuropathie périphérique. La durée médiane entre l'apparition et la résolution ou l'amélioration des événements de neuropathie périphérique était de 17 semaines (comprise entre 0 et 283 semaines).

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

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

Réactions liées à la perfusion

Monothérapie

Des cas de RLP, tels que céphalées, éruption cutanée, dorsalgie, vomissements, frissons, nausées, dyspnée, prurit et toux, ont été rapportés chez 12 % des patients. Des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés. Les symptômes d'une réaction anaphylactique peuvent comprendre, entre autres, une urticaire, un œdème de Quincke, une hypotension et un bronchospasme.

Traitements en association

Des RLP telles que céphalées, éruption cutanée, dorsalgie, vomissements, frissons, nausées, dyspnée, prurit, toux, douleur au site de perfusion et fièvre ont été rapportées chez 8 % des patients. Des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés. Les symptômes d'une réaction anaphylactique peuvent inclure, entre autres, une urticaire, un œdème de Quincke, une hypotension et un bronchospasme.

Immunogénicité

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

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

Étude C25002 en monothérapie

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

Étude C25004 en association

Le taux de positivité pour les ADA était faible dans l'étude C25004 ; 4 patients (âgés de ≥ 12 ans) sur 59 patients présentaient une positivité transitoire et aucun n'a développé d'ADA persistants. En raison du faible nombre de patients présentant une positivité transitoire aux ADA, l'impact des ADA sur l'efficacité n'est pas concluant.

Population pédiatrique

Étude C25002 en monothérapie

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

Étude C25004 en association

La tolérance a été évaluée dans une étude multicentrique menée en ouvert chez 59 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans atteints d'un LH CD30+ classique de stade avancé et non précédemment traité, en association avec une chimiothérapie. Dans cette étude, aucun nouveau signal de sécurité n'a été rapporté. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans cette étude était la neutropénie fébrile (17 %). La prophylaxie par G-CSF était envisagée à la discréction du médecin. Des cas de neuropathie périphérique (selon la requête standardisée du MedDRA) ont été rapportés chez 24 % des patients pédiatriques inclus dans cette étude.

Sujets âgés

Monothérapie

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

Traitements en association

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneeffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon de type I muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'une capsule amovible en aluminium/plastique, contenant 50 mg de poudre.
Boîte de 1 flacon.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danemark
medinfoEMEA@takeda.com

NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/794/001

MODE DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2022

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