

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 mg de brentuximab vedotin.

Après reconstitution (voir rubrique 6.6), chaque mL contient 5 mg de brentuximab vedotin.

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

Excipients à effet notoire

Chaque flacon contient environ 13,2 mg de sodium.

Chaque flacon contient environ 2 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre ou agglomérat, blanc à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lymphome hodgkinien

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

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du LH CD30 positif de stade IIB avec facteurs de risque, de stade III ou de stade IV chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec l'étoposide, le cyclophosphamide, la doxorubicine, la dacarbazine, la dexaméthasone (BrECADD) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches (ASCT) (voir rubrique 5.1).

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

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

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

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

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

Lymphome T cutané

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Traitement du LH non précédemment traité

ADCETRIS + AVD

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

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

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

BrECADD

La dose recommandée en association avec la chimiothérapie (étoposide (E), cyclophosphamide (C), doxorubicine (A), dacarbazine (D), dexaméthasone (D) [BrECADD]) est de 1,8 mg/kg, administrée par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 3 semaines pour un maximum de 6 cycles (voir rubrique 5.1).

Une prophylaxie primaire avec un facteur de croissance (G-CSF) doit être administrée à compter du jour 5 de chaque cycle chez tous les patients adultes non précédemment traités du LH et recevant un traitement en association (voir rubrique 4.4). Un prétraitement par dexaméthasone pendant 4 jours avant le premier cycle de chimiothérapie est recommandé chez les patients de plus de 40 ans ou à la discrétion du médecin.

Une prophylaxie antibiotique doit être administrée 3 fois par semaine pendant toute la durée de la chimiothérapie.

Veillez vous reporter au Tableau 4 pour connaître les adaptations posologiques recommandées pour les agents de chimiothérapie administrés en association avec ADCETRIS chez les patients non précédemment traités du LH.

LH avec risque accru de récurrence ou de progression

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

Le traitement par ADCETRIS doit être instauré après rétablissement de l'ASCT sur la base d'une évaluation clinique. Ces patients doivent recevoir un maximum de 16 cycles (voir rubrique 5.1).

LH récidivant ou réfractaire

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

La dose initiale recommandée lors de la reprise du traitement pour les patients précédemment répondeurs à un traitement par ADCETRIS est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Dans certains cas, le traitement peut être initié à la dernière dose tolérée (voir rubrique 5.1).

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

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

LAGCs non précédemment traité

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

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

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

LAGCs récidivant ou réfractaire

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

La dose initiale recommandée lors de la reprise du traitement pour les patients précédemment répondeurs à un traitement par ADCETRIS est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Dans certains cas, le traitement peut être initié à la dernière dose tolérée (voir rubrique 5.1).

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

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

LTC

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

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

Général

Si le poids du patient est supérieur à 100 kg, utiliser 100 kg pour le calcul de la dose (voir rubrique 6.6).

Une numération formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion du traitement (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être surveillés pendant et après la perfusion (voir rubrique 4.4).

Adaptations posologiques

Neutropénie

Si une neutropénie se développe au cours du traitement, reporter le traitement ou adapter la posologie lors des cycles subséquents. Les adaptations posologiques recommandées sont indiquées dans le Tableau 1, le Tableau 2, le Tableau 3 et le Tableau 4 ci-dessous respectivement pour le traitement en monothérapie ou en association (voir également rubrique 4.4).

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

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

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

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

Tableau 2 : Adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie pendant le traitement en association par AVD/CHP

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) ou Grade 3 (< 1 000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) ou Grade 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Une prophylaxie primaire par G-CSF est recommandée dès la première dose chez tous les patients adultes recevant le traitement en association. Poursuivre le traitement à la même posologie.

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

Tableau 3 : Adaptations posologiques recommandées du brentuximab vedotin en cas d'hématotoxicités pendant le traitement en association par BrECADD

Grade de sévérité (signes et symptômes [description abrégée des CTCAE^a])	Modification du schéma posologique
Leucocytes ≥ 2 500/mm ³ ≥ 2,5 x 10 ⁹ /l OU Neutrophiles ≥ 1 500/mm ³ ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ET Thrombocytes ≥ 80 000/mm ³ ≥ 80 x 10 ⁹ /l	Poursuivre le traitement à la même posologie.
Leucocytes < 2 000-1 000/mm ³ < 2,0-1,0 x 10 ⁹ /l OU Neutrophiles < 1 000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l ET Thrombocytes < 50 000-25 000/mm ³ < 50,0-25,0 x 10 ⁹ /l	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité soit revenue à la situation initiale ; si les événements ne sont pas résolus au jour 28 du cycle, une réduction de la posologie de brentuximab vedotin à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines peut être envisagée.
Leucocytes < 1 000/mm ³ < 1,0 x 10 ⁹ /l OU Neutrophiles < 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l ET Thrombocytes < 25 000/mm ³ < 25,0 x 10 ⁹ /l	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité soit revenue à la situation initiale puis reprendre le traitement par brentuximab vedotin à une posologie réduite de 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.

^{a.} Grades basés sur les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) v4.0 ; voir neutrophiles/granulocytes ; LIN = limite inférieure de la normale.

Chez les patients recevant le régime BrECADD, si un ou plusieurs événements surviennent lors d'un cycle donné, la posologie est réduite au niveau inférieur et conservée pendant les cycles suivants.

Si des événements surviennent lors de deux cycles successifs, la posologie est réduite au niveau initial (voir Tableau 4). Les événements comprennent une leucopénie pendant plus de 4 jours, une thrombocytopénie pendant un jour ou plus, une infection de grade 4 selon les CTCAE, toute autre toxicité de grade CTCAE, et le report de traitement de plus de 2 semaines en raison d'un rétablissement inadéquat des paramètres sanguins.

Tableau 4 : Dose initiale et niveaux de réduction posologique pour le régime BrECADD

Niveau de dose	cyclophosphamide (C)	doxorubicine (A)	étoposide (E)	dacarbazine (D)	dexaméthasone (D)
4 (dose initiale)	1 250 mg/m ²	40 mg/m ²	150 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
3	1 100 mg/m ²	40 mg/m ²	125 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
2	950 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
1	800 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
Situation initiale (posologie la moins élevée)	650 mg/m ²	35 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg

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 les Tableaux 5 et 6 ci-dessous respectivement pour le traitement en monothérapie ou en association (voir rubrique 4.4).

Tableau 5 : 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 6 : Adaptations posologiques recommandées en cas d'apparition ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique sensitive ou motrice pendant le traitement en association

	Traitement en association avec ADCETRIS + AVD	Traitement en association avec ADCETRIS + CHP	Traitement en association avec BrECADD
Grade de sévérité de la neuropathie périphérique sensitive ou motrice (signes et symptômes [description abrégée des CTCAE^a])	Modification du schéma posologique	Modification du schéma posologique	Modification du schéma posologique
Grade 1 (paresthésie et/ou perte des réflexes, sans perte de la fonction)	Poursuivre le traitement à la même posologie.	Poursuivre le traitement à la même posologie.	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.	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 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.	Arrêter le traitement.

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

Populations spéciales

Insuffisance rénale et hépatique

Traitement en association

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

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

Monothérapie

La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants rénaux sévères est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés vis-à-vis de l'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 5.2).

La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants hépatiques est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés vis-à-vis de l'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

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

La sécurité et l'efficacité d'ADCETRIS dans le cadre d'un régime BrECADD chez les patients âgés de 60 ans et plus n'ont pas été établies.

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 les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 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.

ADCETRIS ne doit pas être administré sous forme d'injection intraveineuse directe ou de bolus intraveineux. ADCETRIS doit être administré par une tubulure intraveineuse séparée et ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (voir rubrique 6.2).

4.3 Contre-indications

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

Utilisation concomitante de bléomycine et d'ADCETRIS en raison du risque de toxicité pulmonaire (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Une réactivation du virus JC (virus John Cunningham) provoquant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et le décès peut se produire chez les patients traités par ADCETRIS. Une LEMP a été rapportée chez des patients traités par ADCETRIS après avoir été exposés à de multiples polychimiothérapies. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante rare du système nerveux central, souvent fatale, qui résulte de la réactivation du virus JC (JCV) latent.

Une surveillance étroite des patients s'impose afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tout signe ou symptôme neurologique, cognitif ou comportemental pouvant évoquer une LEMP. ADCETRIS devra être suspendu en cas de suspicion de LEMP. Le diagnostic d'une LEMP repose sur un examen par un neurologue, une imagerie par résonance magnétique du cerveau avec utilisation de gadolinium et un dosage de l'ADN du JCV dans le liquide céphalo-rachidien par réaction en chaîne par polymérisation ou une biopsie cérébrale si une atteinte par le JCV a été confirmée. Une analyse négative par PCR ne permet pas d'écarter une LEMP. Une surveillance et des analyses complémentaires seront éventuellement justifiées si un diagnostic alternatif ne peut être établi. Un arrêt définitif du traitement par ADCETRIS s'impose si le diagnostic de LEMP est confirmé.

Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (ex. symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques).

Pancréatite

Des cas de pancréatites aiguës ont été observés chez des patients traités par ADCETRIS, dont certains d'évolution fatale.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition ou l'accentuation de toute douleur abdominale pouvant évoquer une pancréatite aiguë. Le diagnostic repose sur un examen clinique du patient, un dosage de l'amylase et de la lipase sériques et une imagerie abdominale telle que l'échographie et autres techniques diagnostiques appropriées. Le traitement par ADCETRIS doit être suspendu en cas de suspicion de pancréatite aiguë. Le traitement par ADCETRIS doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite aiguë est confirmé.

Toxicité pulmonaire

Des cas de toxicité pulmonaire, notamment de pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par ADCETRIS. Bien qu'une relation de causalité avec ADCETRIS n'ait pas été établie, le risque de toxicité pulmonaire ne peut être écarté. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires (tels qu'une toux, une dyspnée), un diagnostic précoce doit être établi et les patients traités en conséquence. La suspension du traitement par ADCETRIS doit être envisagée pendant les investigations et jusqu'à l'amélioration des symptômes.

Infections graves et infections opportunistes

Des infections graves à type de pneumonie, bactériémie à *Staphylococcus*, sepsis/choc septique (parfois d'évolution fatale) et zona, cytomégalovirus (CMV) (réactivation) et des infections opportunistes à type de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et candidose buccale ont été rapportées chez des patients traités par ADCETRIS. Les patients traités par ADCETRIS doivent être surveillés étroitement afin de détecter toute infection grave et opportuniste.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions immédiates et retardées liées à la perfusion (RLP) à type de réactions anaphylactiques ont été rapportées.

Une surveillance étroite des patients s'impose pendant et après la perfusion. La survenue d'une réaction anaphylactique doit motiver un arrêt immédiat et définitif du traitement par ADCETRIS et l'administration d'un traitement médical approprié.

La survenue d'une RLP doit motiver une interruption de la perfusion et la mise en place d'un traitement médical approprié. Une reprise de la perfusion à un débit plus faible est possible après résolution des symptômes. Les patients qui ont présenté une RLP lors d'une perfusion antérieure doivent recevoir une prémédication appropriée lors des perfusions suivantes. La prémédication pourra inclure du paracétamol, un antihistaminique et un corticoïde.

Les RLP sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients présentant des anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin (voir rubrique 4.8).

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté avec ADCETRIS. Les patients présentant une tumeur en prolifération rapide et une masse tumorale élevée présentent un risque de développer un syndrome de lyse tumorale. Ces patients doivent être étroitement surveillés et pris en charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques médicales. La prise en charge du SLT peut inclure une réhydratation intensive, une surveillance de la fonction rénale, une correction des déséquilibres électrolytiques, un traitement anti-hyperuricémique et un traitement symptomatique.

Neuropathie périphérique

ADCETRIS peut provoquer une neuropathie périphérique à la fois sensitive et motrice. La neuropathie périphérique induite par ADCETRIS est un effet de l'exposition cumulée à ce médicament et elle est dans la plupart des cas réversible. Dans les essais cliniques, la majorité des patients présentaient une résolution ou une amélioration de leurs symptômes (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme de neuropathie à type d'hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, gêne, sensation de brûlure, douleur neuropathique ou faiblesse. L'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique peut justifier un report et une réduction de la dose d'ADCETRIS ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Toxicités hématologiques

ADCETRIS peut être associé à une anémie de Grade 3 ou 4, une thrombopénie et une neutropénie prolongée (≥ 1 semaine) de Grade 3 ou Grade 4. Une numération de formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion. En cas de neutropénie de Grade 3 ou de Grade 4, se reporter à la rubrique 4.2.

Neutropénie fébrile

Une neutropénie fébrile (fièvre d'origine indéterminée sans infection documentée cliniquement ou microbiologiquement, avec un nombre absolu des polynucléaires neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$ et une fièvre $\geq 38,5$ °C; réf. : CTCAE v3) a été signalée chez des patients traités par ADCETRIS. Une numération de formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion du traitement. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter une fièvre et doivent être pris en charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques médicales en cas de neutropénie fébrile.

Un âge avancé était un facteur de risque de neutropénie fébrile chez les patients recevant un traitement en association à la chimiothérapie à base d'AVD, de CHP ou dans le cadre d'un régime BrECADD.

Lorsqu'ADCETRIS est administré en association avec AVD ou CHP, une prophylaxie primaire par G-CSF est recommandée dès la première dose chez tous les patients adultes, quel que soit leur âge.

Lorsqu'ADCETRIS est administré en association dans le cadre d'un régime BrECADD, une prophylaxie primaire par G-CSF doit être administrée à compter du 5^{ème} jour de chaque cycle chez tous les patients adultes, quel que soit leur âge.

Réactions cutanées graves (SCARs)

Des cas de SCARs, notamment de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de syndrome de Lyell et de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés avec ADCETRIS. Des cas d'évolution fatale de SSJ et du syndrome de Lyell ont été rapportés. Si un SSJ, un syndrome de Lyell, ou un DRESS se développent, arrêtez le traitement par ADCETRIS et instaurez un traitement médical approprié.

Complications gastro-intestinales

Des complications gastro-intestinales (GI), notamment occlusion intestinale, iléus, entérocolite, colite neutropénique, érosion, ulcère, perforation et hémorragie, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par ADCETRIS. En cas d'aggravation ou de nouveaux symptômes GI, un diagnostic précoce doit être réalisé et un traitement approprié doit être mis en place.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité se traduisant par une élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) a été rapportée avec ADCETRIS. Des cas graves d'hépatotoxicité, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés. Une affection hépatique pré-existante, des comorbidités et des traitements concomitants peuvent également majorer le risque. La fonction hépatique doit être évaluée avant l'instauration du traitement et surveillée régulièrement chez les patients recevant ADCETRIS. Chez les patients développant une hépatotoxicité, une modification de la posologie, un report ou une interruption du traitement par ADCETRIS peuvent s'avérer nécessaires.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie a été rapportée au cours des essais cliniques chez des patients avec un indice de masse corporelle (IMC) élevé, avec ou sans antécédent de diabète sucré. Chez ces patients, il convient de contrôler la glycémie et, le cas échéant, d'administrer un traitement antidiabétique approprié.

Extravasation au niveau du site de perfusion

Des cas d'extravasation sont survenus durant la perfusion intraveineuse. Compte tenu de la possibilité d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le site de perfusion afin de détecter une éventuelle infiltration pendant l'administration du médicament.

Insuffisance rénale et hépatique

Peu de données sont disponibles chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques. Les données disponibles indiquent que la clairance de la MMAE pourrait être affectée en cas d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique, et en cas de concentrations sériques en albumine faibles (voir rubrique 5.2).

LTC CD30+

L'amplitude de l'effet thérapeutique sur les sous-types de LTC CD30+ autres que le mycosis fongoïde (MF) et le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) n'est pas clairement établi en raison de l'insuffisance de données cliniques solides. Dans deux études de phase 2 simple bras évaluant ADCETRIS, l'activité sur la maladie a été démontrée dans les sous-types de syndrome de Sézary (SS), de papulose lymphomatoïde (PL) et d'histologie de LTC mixte. Ces données suggèrent que l'efficacité et la tolérance peuvent être extrapolées à d'autres sous-types de LTC CD30+. Néanmoins, ADCETRIS doit être utilisé avec prudence chez les autres patients atteints de LTC CD30+, après évaluation minutieuse et individuelle du rapport bénéfice/risque potentiel (voir rubrique 5.1).

Teneur en sodium des excipients

Ce médicament contient 13,2 mg de sodium par flacon, ce qui correspond à 0,7 % de l'apport journalier maximum fixé par l'OMS de 2 g de sodium chez un adulte.

Teneur en polysorbate des excipients

Ce médicament contient 2 mg de polysorbate 80 par flacon, équivalent à 0,2 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Interactions avec les médicaments métabolisés par la voie du CYP3A4 (inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4)

L'administration concomitante de brentuximab vedotin et de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, a augmenté d'environ 73 % les taux circulants de la MMAE, l'agent antimicrotubules lié au brentuximab vedotin, sans modifier les taux circulants de brentuximab vedotin. Toutefois, l'administration concomitante de brentuximab vedotin avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine peut augmenter l'incidence de neutropénie. En cas de neutropénie, se reporter au Tableau 1 et 2 pour les adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie (voir rubrique 4.2).

L'administration concomitante de brentuximab vedotin et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, n'a pas modifié les taux circulants de brentuximab vedotin. Bien que les données PK soient

limitées, l'administration concomitante de rifampicine a montré une diminution des concentrations plasmatiques des métabolites de la MMAE pouvant être dosés.

L'administration concomitante de midazolam, un substrat du CYP3A4, et de brentuximab vedotin n'a pas modifié le métabolisme du midazolam ; le brentuximab vedotin ne devrait donc pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par les enzymes du CYP3A4.

Doxorubicine, vinblastine et dacarbazine (AVD)

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

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

Cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (CHP)

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

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

Bléomycine

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

Étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine, dexaméthasone (régime BrECADD)

Les pharmacocinétiques d'ADC et de la MMAE n'ont pas été caractérisées dans le contexte du BrECADD. Les expositions au brentuximab vedotin et à la chimiothérapie concomitante ne devraient pas être affectées dans le régime BrECADD.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes efficaces de contraception pendant le traitement par ADCETRIS et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

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

ADCETRIS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bénéfices pour la mère ne l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus. Si une femme enceinte doit être traitée, elle devra être clairement informée du risque potentiel pour le fœtus.

Voir la rubrique sur la fertilité ci-dessous concernant les recommandations aux femmes dont les partenaires de sexe masculin sont traités par ADCETRIS.

Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur le passage du brentuximab vedotin ou ses métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre / de s'abstenir de donner le traitement, en prenant en compte le risque potentiel de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Dans les études pré-cliniques, le brentuximab vedotin a été associé à une toxicité testiculaire et pourrait altérer la fertilité masculine. Il est établi que la MMAE a des propriétés aneugènes (voir rubrique 5.3). Il doit donc être conseillé aux hommes qui doivent être traités de demander la congélation et la conservation d'échantillons de sperme avant que le traitement ne soit instauré. Il leur est également recommandé de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de sécurité d'ADCETRIS est basé sur les données des essais cliniques disponibles, le programme compassionnel (ATU), et l'expérience après commercialisation acquise jusqu'à ce jour. Les fréquences des effets indésirables décrits ci-dessous et dans le Tableau 7 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, voir rubrique 5.1), 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 retraités avec ADCETRIS (SGN35-006, voir rubrique 5.1) étaient cohérentes avec celles observées dans les études pivots de phase 2 combinées, à l'exception de la neuropathie motrice périphérique dont l'incidence était plus élevée (28 % contre 9 % dans les études pivots de phase 2) et qui était principalement de Grade 2. Les patients avaient également une incidence plus élevée d'arthralgie, d'anémie de Grade 3 et de dorsalgie comparés aux patients observés dans les études pivots de phase 2 combinées.

Les données de tolérance chez des patients avec un LH récidivant ou réfractaire qui n'avaient pas reçu de greffe autologue de cellules souches et qui étaient traités avec la dose recommandée de 1,8 mg/kg toutes les trois semaines dans une étude de phase 4 simple bras (n = 60), les études de phase 1 avec escalade de dose et des études de pharmacologie clinique (n = 15 patients) et dans les ATU (n = 26 patients) (voir rubrique 5.1) étaient similaires au profil de tolérance des études cliniques pivots.

Traitement en association (AVD/CHP)

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 7). 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 7 : 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	

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

Traitement en association (régime BrECADD)

Pour les informations de sécurité des agents de chimiothérapie administrés en association avec ADCETRIS (étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine, dexaméthasone [BrECADD]), se reporter à leurs résumés des caractéristiques du produit.

Dans l'étude HD21, 747 patients ont reçu un régime BrECADD et 741 patients ont reçu un protocole BEACOPP esc (protocole escaladé bléomycine [B], étoposide [E], doxorubicine [A], cyclophosphamide [C], vincristine [O], procarbazine [P] et prednisone [P]). Le profil de sécurité d'ADCETRIS chez les patients recevant le régime BrECADD est resté cohérent avec celui en association (AVD/CHP).

Des effets indésirables graves sont apparus chez 39,4 % des patients recevant le régime BrECADD et 36,4 % chez les patients recevant le protocole BEACOPP esc. Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patients recevant le régime BrECADD (> 3 %) étaient la neutropénie fébrile (19,3 %), la fièvre (3,9 %) et la neutropénie (3,2 %).

Des effets indésirables cardiaques graves sont apparus chez 2,7 % des patients recevant le régime BrECADD et 1,1 % des patients recevant le protocole BEACOPP esc. L'effet indésirable cardiaque le plus fréquent chez les patients recevant le régime BrECADD (> 0,5 %) était la tachycardie (0,9 %).

Des événements indésirables graves ont donné lieu à une interruption du traitement chez 2 % des patients dans les bras BrECADD et BEACOPP esc. Les événements indésirables graves les plus fréquents ayant donné lieu à une interruption du traitement dans le bras BrECADD étaient la neutropénie fébrile (0,3 %) et l'insuffisance cardiaque (0,3 %).

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 (voir rubrique 4.2).

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

Traitement en association

Dans les essais cliniques C25003 (ADCETRIS + AVD) et SGN35-014 (ADCETRIS + CHP) sur ADCETRIS en traitement en association, la neutropénie a donné lieu à des reports de dose chez 19 % des patients. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 17 % des patients et une neutropénie de grade 4 a été rapportée chez 41 % des patients. Une diminution de dose a été nécessaire chez 2 % des patients et l'administration d'un ou plusieurs médicaments de l'étude a été suspendue chez < 1 % des patients du fait d'une neutropénie.

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

Dans l'essai clinique HD21 (BrECADD) sur ADCETRIS en traitement en association, la neutropénie a donné lieu à des reports de traitement chez 0,5 % des patients. Une neutropénie de Grade 3 a été rapportée chez 0,5 % des patients et une neutropénie de Grade 4 a été rapportée chez 9 % des patients. Une diminution de la dose a été nécessaire chez 1,1 % des patients et aucun traitement n'a été interrompu en raison d'une neutropénie sévère. Tous les patients ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.2). La fréquence de neutropénie fébrile était de 26,5 % chez les patients ayant reçu le régime BrECADD.

Infections graves et infections opportunistes

Monothérapie

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

Traitement en association

Dans les essais cliniques (C25003 [ADCETRIS + AVD] et SGN35-014 [ADCETRIS + CHP]) 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.

Dans les essais cliniques (HD21 [BrECADD]) sur ADCETRIS en traitement en association, des infections graves et des infestations sont apparues chez 14,3 % des patients. Les événements rapportés les plus fréquents étaient l'infection (2 %), la pneumonie (1,7 %) et l'infection neutropénique (1,2 %).

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.

Traitement en association

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

Dans l'essai clinique (HD21 [BrECADD]) sur ADCETRIS en traitement en association, une neuropathie périphérique sensitive apparue pendant le traitement a été constatée chez 38,8 % de la population ; une neuropathie périphérique motrice est apparue chez 3,6 % des patients. La neuropathie périphérique sensitive en tant qu'événement indésirable grave n'a donné lieu à une interruption chez aucun patient, a nécessité une diminution de la dose chez 4,7 % des patients et un report du traitement chez 1,5 % des patients. La neuropathie périphérique motrice en tant qu'événement indésirable grave n'a donné lieu à une interruption chez aucun patient, a nécessité une diminution de la dose chez 0,7 % des patients et un report du traitement chez 0,1 % des patients.

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 (voir rubrique 4.4). Les symptômes d'une réaction anaphylactique peuvent comprendre, entre autres, une urticaire, un œdème de Quincke, une hypotension et un bronchospasme.

Traitement en association

Dans les essais cliniques (C25003 [ADCETRIS + AVD] et SGN35-014 [ADCETRIS + CHP]), des RLP telles que céphalées, éruption cutanée, dorsalgie, vomissements, frissons, nausées, dyspnée, prurit, toux, douleur au site de perfusion et fièvre ont été rapportées chez 8 % des patients. Des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés (voir rubrique 4.4). Les symptômes d'une réaction anaphylactique peuvent inclure, entre autres, une urticaire, un œdème de Quincke, une hypotension et un bronchospasme.

Immunogénicité

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

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

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 rechute ou réfractaire (R/R) (voir rubrique 5.1). 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 (voir rubrique 5.1). 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

discrétion 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.

Traitement en association

Chez les patients âgés participant aux essais cliniques C25003 (ADCETRIS + AVD) et SGN35-014 (ADCETRIS + CHP) (≥ 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

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-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

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu à un surdosage par ADCETRIS. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite des effets indésirables, notamment la neutropénie, et un traitement symptomatique doit être administré (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques ; anticorps monoclonaux et conjugué anticorps médicament ; Code ATC : L01FX05.

Mécanisme d'action

Le brentuximab vedotin est un ADC qui libère un agent antinéoplasique ce qui se traduit par une mort apoptotique sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30. Les données précliniques suggèrent que l'activité biologique du brentuximab vedotin résulte d'un processus en plusieurs étapes. La liaison de l'ADC à l'antigène CD30 à la surface de la cellule déclenche l'internalisation du complexe ADC-CD30 qui est ensuite transféré au compartiment lysosomal. Au sein de la cellule, le principe actif la MMAE, est libérée de l'anticorps par clivage protéolytique. La liaison de la MMAE à la tubuline perturbe le réseau de microtubules dans la cellule, induit l'arrêt du cycle cellulaire et se traduit par la mort apoptotique des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30.

Le LH classique, le LAGCs et les sous-types de LTC (y compris MF et LCPAGC) expriment le CD30 en tant qu'antigène sur la surface des cellules tumorales. Cette expression est indépendante du stade de la maladie, des traitements utilisés ou de la réalisation antérieure ou non d'une greffe de cellules souches. Ces observations font du CD30 une cible pour le traitement thérapeutique. En raison de son mécanisme d'action ciblant le CD30, brentuximab vedotin peut surmonter la chimio-résistance puisque le CD30 est uniformément exprimé chez les patients réfractaires à la polychimiothérapie, quel que soit le statut antérieur de greffe. Le mécanisme d'action du brentuximab vedotin ciblant l'antigène CD30, l'expression uniforme du CD30 tout au long des stades des pathologies LH classique, LAGCs et LTC CD30+, le spectre d'activité et les preuves cliniques dans ces deux pathologies après de multiples lignes de traitement, fournissent une justification biologique pour son utilisation chez les patients ayant un LH ou un LAGCs réfractaire ou récidivant avec ou sans ASCT antérieure, et après au moins un traitement systémique antérieur dans le cas du LTC CD30+.

Les contributions au mécanisme d'action d'autres fonctions associées de l'anticorps n'ont pas été exclues.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Quarante-six (46) patients atteints d'affections hématologiques exprimant l'antigène CD30 ont été évaluables sur les 52 patients traités par le brentuximab vedotin à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 1 à bras unique, ouverte, pour examiner l'innocuité cardiaque. Le principal objectif était d'évaluer l'effet du brentuximab vedotin sur la repolarisation ventriculaire cardiaque et l'analyse principale prédéfinie portait sur les changements de l'espace QTc par rapport à la valeur initiale en de multiples points du Cycle 1.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 90 % de l'effet moyen sur l'espace QTc a été < 10 msec à chacun des points post valeur initiale du Cycle 1 et du Cycle 3 de traitement. Ces données indiquent que le brentuximab vedotin administré à la dose de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines n'induit pas de prolongation de l'espace QT cliniquement pertinente chez des patients atteints d'affections malignes exprimant le CD30.

Efficacité et sécurité cliniques

Lymphome de Hodgkin

Étude C25003

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS ont été évaluées dans un essai multicentrique randomisé à 2 bras mené en ouvert chez 1 334 patients atteints d'un LH au stade avancé non traité précédemment, en association avec une chimiothérapie (doxorubicine [A], vinblastine [V] et dacarbazine [D] [AVD]). Les patients atteints d'un LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) n'étaient pas inclus dans l'étude. Tous les patients présentaient un LH exprimant le CD30 confirmé par histologie. Soixante-deux pour cent des patients présentaient une atteinte extra-ganglionnaire. Parmi les 1 334 patients, 664 patients ont été randomisés dans le bras ADCETRIS + AVD (A + AVD) et 670 patients ont été randomisés dans le bras ABVD (doxorubicine [A], bléomycine [B], vinblastine [V] et dacarbazine [D]) et stratifiés par le nombre de facteurs de risque IPFP (International Prognostic

Factor Project) et par région. Les patients ont été traités les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours avec 1,2 mg/kg d'ADCETRIS administré en perfusion intraveineuse sur 30 minutes + doxorubicine 25 mg/m², vinblastine 6 mg/m² et dacarbazine 375 mg/m². Le nombre médian de cycles reçus était de 6 (entre 1 et 6 cycles). Le Tableau 8 récapitule les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion. Il n'y a pas de différences pertinentes dans les caractéristiques des patients et de la maladie entre les deux bras.

Tableau 8 : Récapitulatif des caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude de phase 3 sur le LH non traité précédemment

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

^a Selon la stadification Ann Arbor

^b IPFP = International Prognostic Factor Project

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

relatif (RR) stratifié de 0,770 (IC à 95 %, 0,603 ; 0,983, p = 0,035), indiquant une réduction de 23 % du risque d'événements de SSP modifiée en faveur d'ADCETRIS + AVD versus ABVD.

Le Tableau 9 présente les résultats d'efficacité pour la SSP modifiée et la survie globale (SG) dans la population ITT.

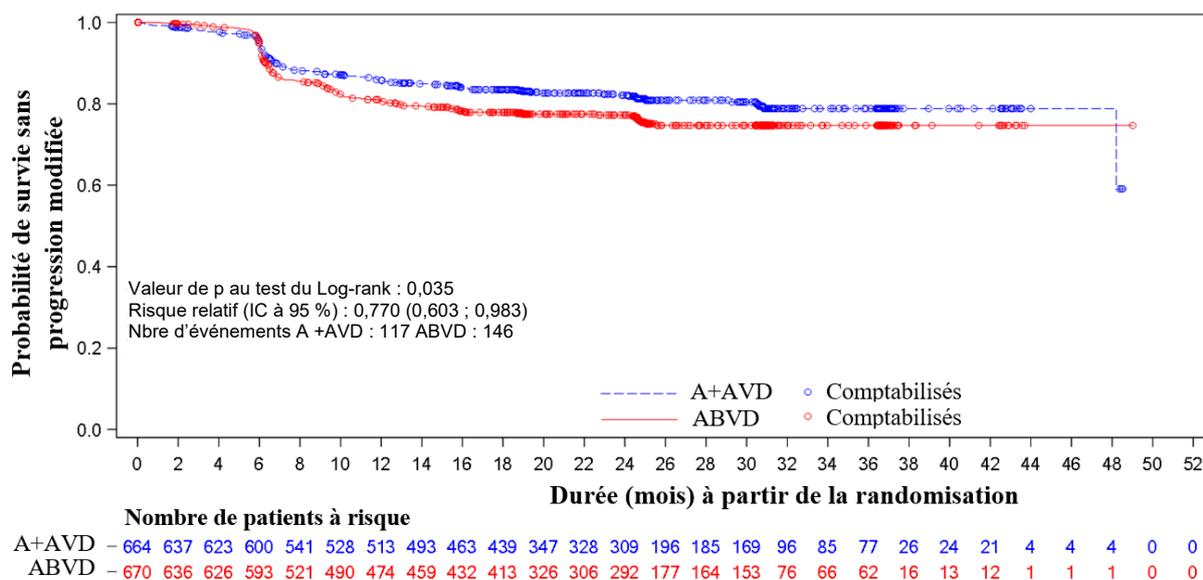
Tableau 9 : Résultats d'efficacité pour les patients atteints d'un LH non traités précédemment et recevant un traitement de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS + AVD aux jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours (ITT)

	Population en intention de traiter (ITT)		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Risque relatif stratifié et valeur de p
Nombre d'événements (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (IC à 95 % [0,60 ; 0,98]) valeur de p = 0,035
SSPm estimée^a selon l'IRF à 2 ans (%)	82,1 (IC à 95 % [78,8 ; 85,0])	77,2 (IC à 95 % [73,7 ; 80,4])	
Survie globale^b Nombre de décès (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (IC à 95 % [0,45 ; 1,18]) valeur de p = 0,199

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

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

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



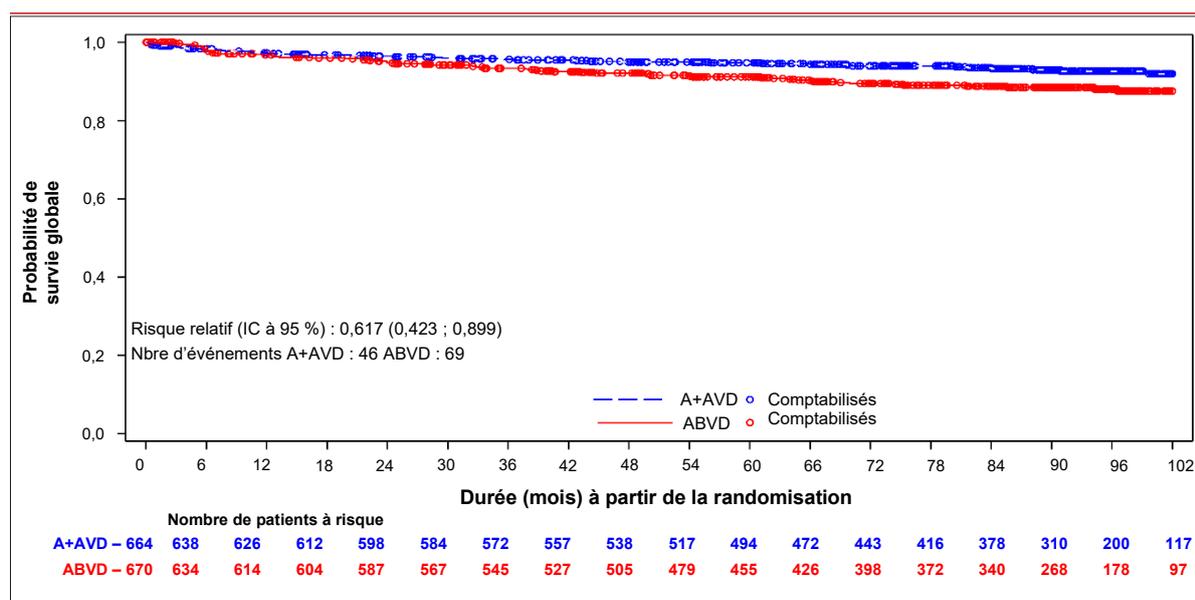
Les autres critères d'évaluation secondaires de l'efficacité, notamment la CR et l'ORR à l'issue de la randomisation, le taux de CR à l'issue du traitement de première intention et le taux de PET-scan négatif à la fin du cycle 2, la durée de réponse (DR), la durée de la rémission complète (DRC), la

survie sans maladie (SSM) et la survie sans événement (SSE), étaient tous en faveur d'ADCETRIS + AVD dans la population ITT.

Des analyses de sous-groupe pré-spécifiées de la SSP modifiée selon l'IRF n'ont montré aucune différence cliniquement significative entre les deux bras de traitement chez les patients âgés (patients ≥ 60 ans [n = 186] (RR = 1,00, IC à 95 % [0,58 ; 1,72]) et ≥ 65 ans [n = 122] (RR = 1,01, IC à 95 % [0,53 ; 1,94]) et les patients sans atteinte extra-ganglionnaire (n = 445) (HR = 1,04, IC à 95 % [0,67 ; 1,62]).

Une analyse finale de la SG a été réalisée à l'aide de données avec un suivi médian de plus de 7 ans pour la SG. Dans la population ITT, une proportion plus faible de patients randomisés pour recevoir ADCETRIS + AVD sont décédés (46 décès, 7 %), comparé aux patients randomisés pour recevoir ABVD (69 décès, 10 % ; HR = 0,62 ; IC à 95 % [0,423 ; 0,899]), voir Figure 2. Des proportions similaires de patients au stade III randomisés pour recevoir ADCETRIS + AVD (20 décès, 8 %) et ABVD (20 décès, 8 %) sont décédés (HR = 1,01 ; IC à 95 % [0,542 ; 1,874]). Une plus faible proportion de patients au stade IV randomisés pour recevoir A + AVD (26 décès, 6 %) sont décédés comparé aux patients randomisés pour recevoir ABVD (48 décès, 11 % ; HR = 0,49 ; IC à 95 % [0,303 ; 0,790]). Une analyse de sous-groupe de la SG n'a montré aucune différence cliniquement significative entre les deux bras de traitement chez les patients sans atteinte extra-ganglionnaire (n = 445) (HR = 1,28 ; IC à 95 % [0,710 ; 2,303]).

Figure 2 : Analyse finale de la survie globale (ADCETRIS + AVD vs ABVD) (ITT, suivi de 7+ ans)



Lors de l'analyse primaire, dans la population ITT, 33 % de moins des patients traités par ADCETRIS + AVD ont reçu une chimiothérapie de rattrapage (n = 66), une chimiothérapie à forte dose et une greffe (n = 36), comparés à ceux traités par ABVD (n = 99 et n = 54, respectivement). Dans la population atteinte d'une maladie de stade IV, 35 % de moins des patients traités par ADCETRIS + AVD ont reçu une chimiothérapie de rattrapage (n = 45) comparés à ceux traités par ABVD (n = 69) et 22 % de moins des patients sous ADCETRIS + AVD ont reçu une chimiothérapie à forte dose et une greffe (n = 29) comparé à ceux traités par ABVD (n = 37).

Étude HD21

La sécurité et l'efficacité d'ADCETRIS (brentuximab vedotin [Br]) ont été évaluées dans une étude multicentrique prospective de phase 3 menée en ouvert et incluant 1 500 patients atteints d'un LH non précédemment traité de stade IIB et accompagné d'une grosseur médiastinale importante et/ou de lésions extra-ganglionnaires, de stade III ou IV, en association avec une chimiothérapie (étoposide [E],

cyclophosphamide [C], doxorubicine [A], dacarbazine [D], dexaméthasone [D] [BrECADD]). Parmi les 1 500 patients, 751 patients ont été randomisés dans le bras BrECADD et 749 patients ont été randomisés dans le bras BEACOPP esc (protocole escaladé bléomycine [B], étoposide [E], doxorubicine [A], cyclophosphamide [C], vincristine [O], procarbazine [P] et prednisone [P]) et stratifiés par région à l'inclusion, âge, sexe et score IPS (*International Prognostic Score*). Les patients du bras BrECADD ont été traités le jour 1 de chaque cycle de 21 jours avec 1,8 mg/kg d'ADCETRIS administré par perfusion intraveineuse sur 30 minutes. Les patients ont également reçu une chimiothérapie à base de étoposide ou étoposide phosphate 150 mg/m², cyclophosphamide 1 250 mg/m², doxorubicine 40 mg/m², dacarbazine 250 mg/m² et dexaméthasone 40 mg (voir rubrique 4.2).

Tous les patients traités ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.2). Après 2 cycles de traitement, une nouvelle stadification par PET-scan a été effectuée avec une PET – (négative) – (négative) les patients ont reçu un total de 4 cycles et une PET + (positive) les patients ont reçu un total de 6 cycles de traitement. Le nombre médian de cycles reçus dans les deux bras était de 4 (intervalle de 1 à 6 cycles).

Le Tableau 10 fournit un récapitulatif des caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion. Aucune différence pertinente des caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion n'a été constatée entre les deux bras.

Tableau 10 : Récapitulatif des caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion lors de l'étude de phase 3 dans le LH non précédemment traité

Caractéristiques des patients	BrECADD n = 751	BEACOPP esc n = 749
Âge médian (intervalle)	31 ans (18-60)	31 ans (18-60)
Patients < 45 ans, n (%)	590 (79)	584 (78)
Patients âgés de 45 à 60 ans, n (%)	161 (21)	165 (22)
Sexe, n (%)	419H (56) 332F (44)	419H (56) 330F (44)
Statut ECOG, n (%)		
0	514 (68)	521 (70)
1	223 (30)	205 (27)
2	11 (1)	18 (2)
Manquants	3 (< 1)	5 (< 1)
Caractéristiques de la maladie		
Délai médian entre le diagnostic de LH et la randomisation (intervalle)	0,6 mo (0,12)	0,6 mo (0,10)
Stade de la maladie ^a au diagnostic initial de LH, n (%)		
II	118 (16)	117 (16)
III	298 (40)	293 (39)
IV	332 (44)	334 (45)
Manquant	3 (< 1)	5 (< 1)
Groupes IPS ^b , n (%)		
0-2	394 (52)	403 (54)
3-7	357 (48)	346 (46)
Présence de symptômes B ^a n (%)	517 (69)	501 (67)

^{a.} Selon la stadification Ann Arbor.

^{b.} IPS = International Prognostic Score

L'étude HD21 a été conçue avec 2 critères d'évaluation co-primaires (morbidité liée au traitement [MLT] et SSP [selon l'investigateur avec relecture centralisée]). Le premier objectif co-primaire de l'étude était de démontrer la toxicité réduite du régime BrECADD par rapport au protocole BEACOPP esc, mesurée en fonction de la MLT. Si une toxicité réduite était démontrée par le test de supériorité, le deuxième objectif co-primaire était de démontrer la non-infériorité en efficacité du régime BrECADD comparé au protocole BEACOPP esc en termes de SSP.

La MLT était définie comme toute toxicité organique de Grade 3 ou de Grade 4 selon les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) ou une toxicité hématologique de Grade 4 pendant la chimiothérapie primaire, y compris la période allant jusqu'à 30 jours après la dernière dose de chimiothérapie.

Au moment de l'analyse primaire, la supériorité était confirmée pour la MLT avec le régime BrECADD, avec une réduction du risque absolu de -16,7 pour cent et une réduction statistiquement significative du risque relatif. Le critère d'évaluation co-primaire, la SSP, indépendamment des visites manquées et indépendamment de l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux, a été démontré comme non inférieur avec une réduction statistiquement significative du risque dans le bras de traitement par BrECADD comparé au bras BEACOPP esc (RR non stratifié = 0,62 [IC à 95 % à multiplicité ajustée, 0,369-1,040]) (date limite des données - 31 décembre 2022).

L'incidence de MLT s'est révélée réduite dans le bras BrECADD (42 %) comparé au bras BEACOPP esc (58,7 %). Ceci était largement dû à la réduction des toxicités hématologiques de Grade 4 (31,2 % dans le bras BrECADD et 52,1 % dans le bras BEACOPP esc).

La MLT par bras de traitement est indiquée dans le Tableau 11. Les résultats d'efficacité de l'analyse mise à jour de la SSP et de la survie globale (SG) sont indiqués dans le Tableau 12 (date limite des données - 31 octobre 2023).

Tableau 11 : Morbidité liée au traitement (MLT) par bras de traitement (population de sécurité)

	BrECADD n = 747	BEACOPP esc n = 741
Nombre de patients présentant une MLT	314 (42)	435 (59)
Toxicité hématologique aiguë de Grade 4	233 (31)	386 (52)
Anémie	3 (< 1)	3 (< 1)
Thrombocytopénie	227 (30)	383 (52)
Infection	13 (2)	10 (1)
Toxicité organique aiguë ; Grade 3 ou Grade 4	139 (19)	129 (17)
Affections cardiaques	18 (2)	10 (1)
Affections GI (sauf vomissements, nausées, mucite)	58 (8)	32 (4)
Affections hépatobiliaires	37 (5)	22 (3)
Troubles du système nerveux	20 (3)	40 (5)
Neuropathie périphérique sensitive	9 (1)	17 (2)
Neuropathie périphérique motrice	2 (< 1)	1 (< 1)
Troubles du système nerveux autre que la neuropathie	11 (2)	24 (3)
Affections du rein et des voies urinaires	7 (< 1)	10 (1)
Affections respiratoires, thoraciques ou médiastinales	25 (3)	35 (5)
% de différence (BrECADD-BEACOPP esc)	-16,7	
IC à 95 % exact	-21,7, -11,5	

Tableau 12 : Résultats d'efficacité pour les patients non précédemment traités pour le LH traités par 1,8 mg/kg de BrECADD dans un cycle de 21 jours (date limite des données d'analyse mises à jour de la SSP^a - 31 octobre 2023)

	<u>Population en intention de traiter (ITT)</u>	
	<u>BrECADD</u> <u>n = 751</u>	<u>BEACOPP esc</u> <u>n = 749</u>
<u>Nombre d'événements de SSP (%)</u>	44 (5,9)	65 (8,7)
<u>Risque relatif de SSP (IC à 95 %)</u>	0,664 (0,453-0,973)	
<u>SSP estimée^{b,c} (IC à 95 %)</u>		
<u>À 3 ans</u>	95,2 (93,4-96,6)	92,4 (90,2-94,1)
<u>À 5 ans</u>	92,8 (90,0-94,9)	90,2 (87,5-92,3)
<u>Survie globale^d</u> <u>Nombre de décès (%)</u>	12 (1,6)	13 (1,7)
<u>Risque relatif de SG (IC à 95 %)</u>	0,919 (0,419-2,015)	
<u>Taux de SG estimé (IC à 95 %)</u>		
<u>À 3 ans</u>	98,9 (97,8-99,4)	98,9 (97,8-99,4)
<u>À 5 ans</u>	98,1 (96,5-98,9)	97,9 (96,4-98,8)

- a. L'analyse de la SSP ne tenait pas compte des événements intercurrents, c.-à-d. visites manquées et instauration d'un nouveau traitement anticancéreux.
- b. La méthode de Kaplan-Meier est utilisée pour estimer les taux de SSP selon l'investigateur avec confirmation centrale.
- c. Au moment de l'analyse, la durée médiane de suivi de la SSP pour la population ITT était de 50,8 mois.
- d. Données issues d'une analyse descriptive.

La durée de la RC affichait un bénéfice cliniquement pertinent dans le bras BrECADD comparé au bras BEACOPP esc dans la population ITT, tandis que les autres critères d'évaluation secondaires, dont les taux de TRG et de RC à la fin de la chimiothérapie, affichaient un bénéfice comparable dans les deux bras.

Étude SGN35-005

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, à 2 bras incluant 329 patients atteints d'un LH et ayant un risque de récurrence ou de progression après une ASCT. Les patients atteints d'une maladie cérébro-méningée confirmée, notamment des antécédents de LEMP, étaient exclus de l'étude. Les caractéristiques des patients sont précisées dans le Tableau 13. Sur les 329 patients, 165 ont été

randomisés dans le bras de traitement et 164 ont été randomisés dans le bras placebo. Dans l'étude, les patients devaient recevoir leur première dose après rétablissement de l'ASCT (de 30 à 45 jours après l'ASCT). Les patients étaient traités avec 1,8 mg/kg d'ADCETRIS ou un placebo correspondant, par voie intraveineuse sur 30 minutes, toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles.

Les patients admissibles devaient présenter au moins l'un des facteurs de risque suivants :

- LH réfractaire au traitement de première ligne
- LH récidivant ou progressif survenu < 12 mois après la fin du traitement de première ligne
- Atteinte extra-ganglionnaire au moment de la récidive pré-ASCT, notamment extension extra-ganglionnaire des ganglions dans les organes vitaux adjacents.

Tableau 13 : Résumé des caractéristiques initiales des patients et de la maladie dans l'étude de phase 3 sur le LH post-ASCT

Caractéristiques des patients	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Âge médian, ans (tranche)	33 ans (18-71)	32 ans (18-76)
Sexe	76H (46 %)/89F (54 %)	97H (59 %)/67F (41 %)
Statut ECOG		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)
2	1 (1 %)	0
Caractéristiques de la maladie		
Nombre médian de chimiothérapies antérieures (intervalle)	2 (2-8)	2 (2-7)
Délai médian entre le diagnostic de LH et la première dose (intervalle)	18,7 mo (6,1-204,0)	18,8 mo (7,4-180,8)
Stade au diagnostic initial du LH		
Stade I	1 (1 %)	5 (3 %)
Stade II	73 (44 %)	61 (37 %)
Stade III	48 (29 %)	45 (27 %)
Stade IV	43 (26 %)	51 (31 %)
Non connu	0	2 (1 %)
Statut du PET scan avant l'ASCT		
FDG-AVID	64 (39 %)	51 (31 %)
FDG-NEGATIVE	56 (34 %)	57 (35 %)
NON REALISÉ	45 (27 %)	56 (34 %)
Atteinte extra-ganglionnaire au moment de la récidive pré-ASCT	54 (33 %)	53 (32 %)
Symptômes de type B ^a	47 (28 %)	40 (24 %)
Meilleure réponse au traitement de rattrapage pré-ASCT ^b		
Réponse complète	61 (37 %)	62 (38 %)
Réponse partielle	57 (35 %)	56 (34 %)
Maladie stable	47 (28 %)	46 (28 %)
Statut du LH à l'issue de la chimiothérapie standard de première ligne ^b		
Réfractaire	99 (60 %)	97 (59 %)
Récidivant dans les < 12 mois	53 (32 %)	54 (33 %)
Récidivant dans les ≥ 12 mois	13 (8 %)	13 (8 %)

a. Pour la maladie réfractaire ou dès progression ou récidive après le traitement de première ligne.

b. Facteurs de stratification à la randomisation.

Les résultats d'efficacité de la première analyse du critère d'évaluation principal sont présentés dans le Tableau 14. Le critère d'évaluation primaire de la SSP selon l'IRF a été atteint et affichait une différence de SSP médiane de 18,8 mois en faveur du bras de traitement.

Tableau 14 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LH à risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT et traités avec 1,8 mg/kg d'ADCETRIS toutes les 3 semaines (ITT, première analyse)

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Risque relatif stratifié
Survie sans progression^a	Médiane par IRF		
	42,9 mois (IC à 95 % [30,4 ; 42,9])	24,1 mois (IC à 95 % [11,5 ; -])	0,57 (IC à 95 % [0,40 ; 0,81]) Test log-rank stratifié p = 0,001
	Médiane selon l'Investigateur		
	Non atteint (IC à 95 % [26,4 ; -])	15,8 mois (IC à 95 % [8,5 ; -])	0,5 (IC à 95 % [0,36 ; 0,70]) ^b
Survie globale	Nombre de décès (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (IC à 95 % [0,67 ; 1,97])

a. Au moment de la première analyse, le temps de suivi médian dans les deux bras était de 30 mois (intervalle de 0 à 50).

b. Le test log-rank stratifié n'a pas été réalisé pour la SSP selon l'Investigateur.

Les analyses de sous-groupe pré-spécifiées de la SSP selon l'IRF ont été réalisées en fonction de la meilleure réponse des patients au traitement de rattrapage pré-ASCT, le statut du LH après le traitement de première ligne, l'âge, le sexe, le poids initial, le statut de performance ECOG initial, le nombre de traitements avant l'ASCT, la région géographique, le statut PET pré-ASCT, les symptômes de type B après échec du traitement de première ligne et le statut d'atteinte extra-ganglionnaire pré-ASCT. Les analyses ont montré une tendance constante à un bénéfice pour les patients sous ADCETRIS par rapport aux patients sous placebo, à l'exception des patients âgés de ≥ 65 ans (n = 8).

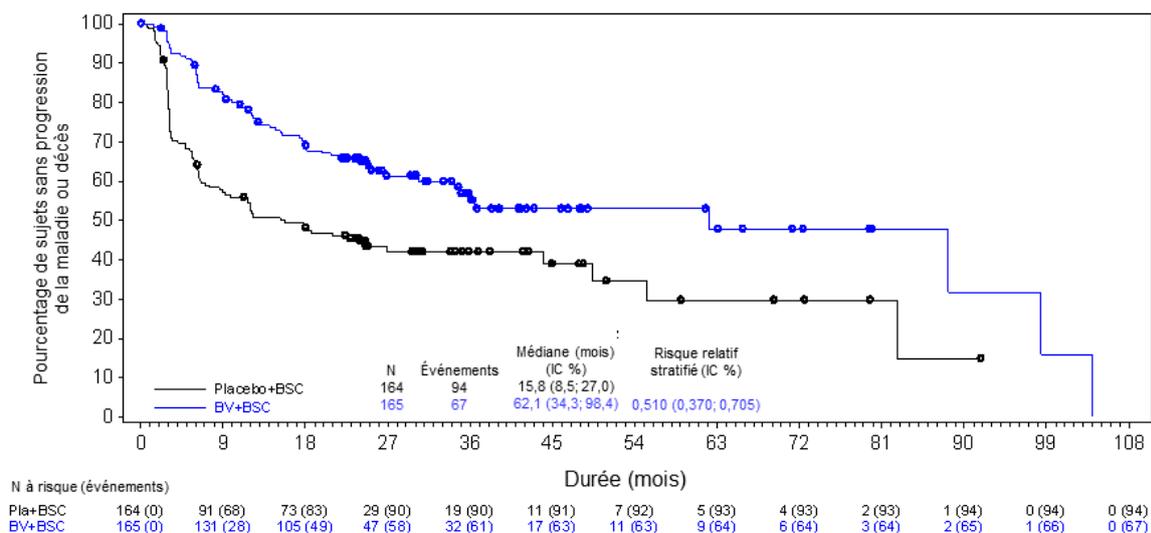
Aucune différence n'a été observée en termes de qualité de vie entre le bras de traitement et le bras placebo. L'analyse de l'utilisation des ressources médicale (URM) a montré que les hospitalisations et les consultations externes, ainsi que les journées travaillées/autres activités manquées par les patients et les aidants, étaient moins élevées avec ADCETRIS qu'avec le placebo chez les patients atteints de LH avec un risque accru de récurrence.

Une analyse actualisée réalisée après 3 ans de suivi a montré une amélioration prolongée de la SSP selon l'IRF (RR = 0,58 [IC à 95 % (0,41 ; 0,81)]).

Au moment de la clôture de l'étude, environ 10 ans après l'inclusion du premier patient, la SSP selon l'investigateur continuait de montrer un bénéfice (HR = 0,51 [IC à 95 % (0,37, 0,71)]). Les résultats de survie globale étaient cohérents avec ceux rapportés au moment de la première analyse (HR = 1,11 [IC à 95 % (0,72, 1,70)]).

La Figure 3 présente la SSP selon l'investigateur dans la population ITT au moment de la clôture de l'étude.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP selon l'investigateur (ITT, clôture de l'étude)



Analyses post hoc des facteurs de risque

Des analyses post hoc ont été réalisées pour la première analyse du critère d'évaluation principal afin d'évaluer l'impact du risque élevé (nombre de facteurs de risque) sur le bénéfice clinique (Tableau 15). Les facteurs de risque représentatifs pour ces analyses étaient :

- LH survenu < 12 mois ou LH réfractaire au traitement de première ligne
- Meilleure réponse de RP ou de MS au dernier traitement de rattrapage, déterminée par TDM et/ou PET scan
- Atteinte extra-ganglionnaire à la récurrence pré-ASCT
- Symptômes de type B à la récurrence pré-ASCT
- Au moins deux traitements de rattrapage antérieurs.

Les résultats de ces analyses post hoc suggèrent un bénéfice clinique accru chez les patients avec au moins deux facteurs de risque mais aucune différence en fonction des facteurs de risque individuels. Aucun bénéfice n'a été observé en termes de SSP ou de SG chez les patients avec un facteur de risque de récurrence ou de progression.

Tableau 15 : Résumé de la SSP selon l'IRF et de la SG selon le nombre de facteurs de risque dans l'étude de phase 3 sur le LH post-ASCT (première analyse)

Survie sans progression selon l'IRF						
	Nombre de facteurs de risque = 1		Nombre de facteurs de risque ≥ 2		Nombre de facteurs de risque ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Nombre de patients dont la maladie a progressé ou qui sont décédés ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Risque relatif stratifié	1,65 (IC à 95 % [0,60 ; 4,55]) ^b		0,49 (IC à 95 % [0,34 ; 0,71])		0,43 (IC à 95 % [0,27 ; 0,68])	
Survie globale						
	Nombre de facteurs de risque = 1		Nombre de facteurs de risque ≥ 2		Nombre de facteurs de risque ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Nombre de décès ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Risque relatif stratifié	7,94 (IC à 95 % [0,93 ; 68,06]) ^b		0,94 (IC à 95 % [0,53 ; 1,67])		0,92 (IC à 95 % [0,45 ; 1,88])	

^{a.} Décès sans progression antérieure ou plusieurs visites d'évaluation manquées.

^{b.} Indique les résultats de l'analyse non stratifiée.

^{c.} Les événements sont les décès de toutes causes.

Au moment de l'analyse actualisée (3 ans de suivi) chez les patients avec au moins 2 facteurs de risque, le risque relatif pour la SSP selon l'IRF était de 0,49 (IC à 95 % [0,34, 0,71]) et le risque relatif pour la SSP selon l'investigateur était de 0,41 (IC à 95 % [0,29, 0,58]) (voir Figures 4 et 5).

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP selon l'IRF chez les patients avec ≥ 2 facteurs de risque (suivi à 3 ans)

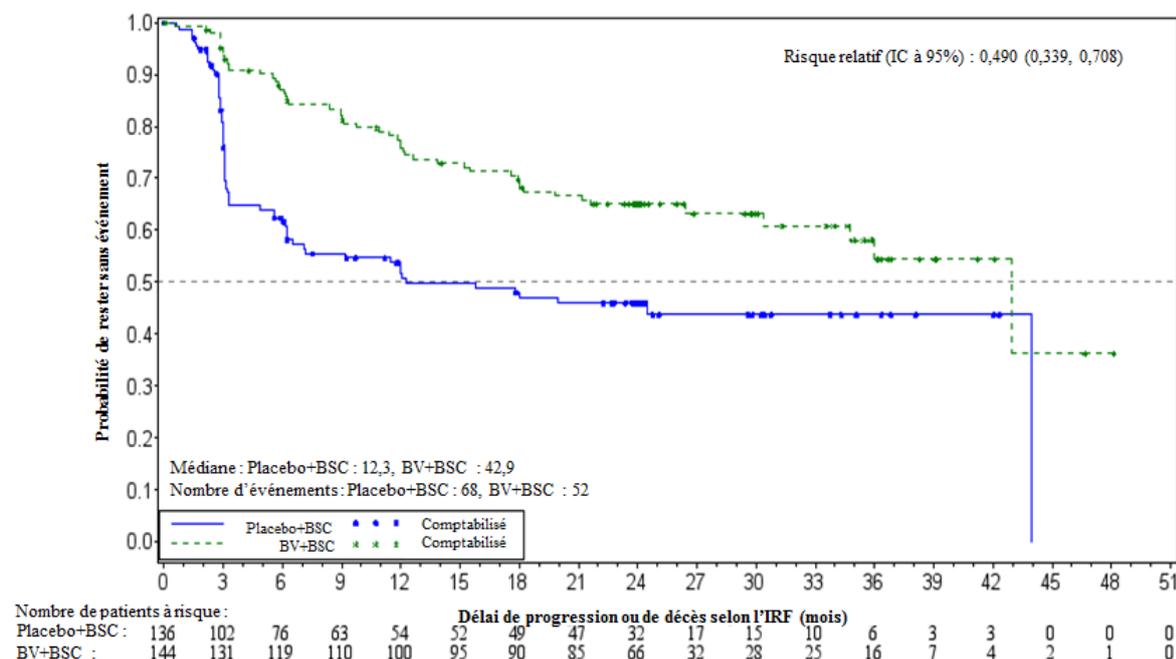
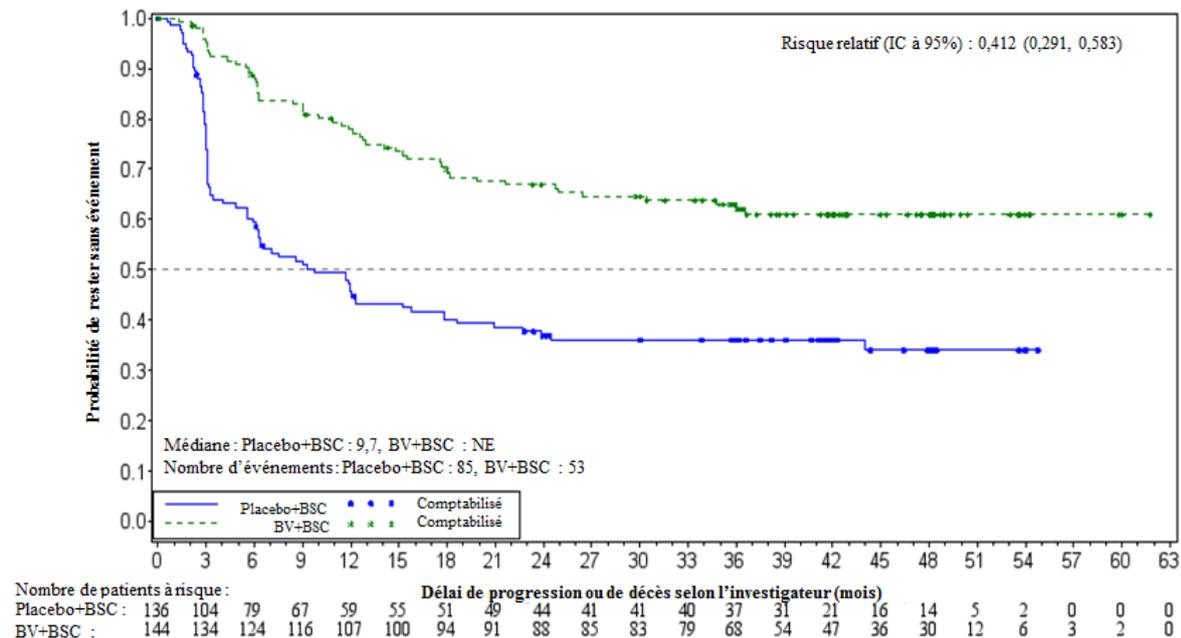


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP selon l'investigateur chez les patients avec ≥ 2 facteurs de risque (suivi à 3 ans)



Au moment de la clôture de l'étude, environ 10 ans après l'inclusion du premier patient, le risque relatif de la SSP selon l'investigateur chez les patients avec au moins 2 facteurs de risque était de 0,41 (IC à 95 % [0,29, 0,58]). Le risque relatif de la SSP selon l'investigateur chez les patients avec au moins 3 facteurs de risque était de 0,38 (IC à 95 % [0,25, 0,59]). Les résultats de survie globale étaient cohérents avec ceux observés lors de la première analyse.

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS en monothérapie ont été évaluées dans une étude pivot, ouverte, multicentrique à bras unique menée chez 102 patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire. Le Tableau 16 ci-dessous récapitule les caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 16 : Récapitulatif des caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion lors de l'étude de phase 2 dans le LH en rechute ou réfractaire

Caractéristiques des patients	n = 102
Age médian, ans (intervalle)	31 ans (15-77)
Sexe	48H (47 %)/54F (53 %)
statut ECOG	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
ASCT antérieure	102 (100 %)
Schémas chimiothérapeutiques antérieurs	3,5 (1-13)
Délai entre l'ASCT et la première rechute post-greffe	6,7 mois (0-131)
Affection exprimant le CD30 confirmée par l'histologie	102 (100 %)
Caractéristiques de la pathologie	
Primitive, réfractaire au traitement de première ligne ^a	72 (71 %)
Réfractaire au traitement le plus récent	43 (42 %)
Symptômes initiaux de type B	35 (33 %)
Stade III au diagnostic initial	27 (26 %)
Stade IV au diagnostic initial	20 (20 %)

^a. Le LH primitif réfractaire est défini par l'absence de rémission complète ou une progression dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement de première ligne.

Dix-huit (18) patients (18 %) ont reçu 16 cycles de traitement par ADCETRIS, et le nombre médian de cycles reçus a été de 9 (de 1-16).

La réponse au traitement par ADCETRIS a été évaluée par un Centre d'Analyse Indépendant (IRF) en utilisant les Critères de réponse révisés pour le lymphome malin (Cheson, 2007). L'évaluation de la réponse au traitement a reposé sur des examens d'imagerie par CT scan spiralé du thorax, du cou, de l'abdomen et du pelvis, des examens d'imagerie par PET scan et les données cliniques. Les évaluations de la réponse ont été effectuées aux cycles 2, 4, 7, 10, 13 et 16, un examen d'imagerie par PET scan étant réalisé aux cycles 4 et 7.

Le taux de réponse objective (ORR) par l'évaluation IRF a été de 75 % (76 des 102 patients de la population en intention de traiter [ITT]), et une réduction de la tumeur a été rapportée chez 94 % des patients. Le taux de rémission complète (CR) a atteint 33 % (34 des 102 patients de la population en ITT). La survie globale médiane (OS) a été de 40,5 mois (la durée médiane de l'observation (temps jusqu'au décès ou dernier contact) après l'administration de la première dose a été de 35,1 mois (de 1,8-72,9+ mois). Le taux de survie globale à 5 ans a été estimé à 41 % (IC à 95 % [31 % ; 51 %]). En règle générale, les conclusions des investigateurs sont concordantes avec l'analyse indépendante des scans. Parmi ceux traités, 8 patients répondeurs ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique. Des résultats complémentaires sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire traités par ADCETRIS à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines

Meilleure réponse clinique (n = 102)	A l'analyse indépendante (IRF) n (%)	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR)	76 (75)	64,9 ; 82,6
Rémission complète (CR)	34 (33)	24,3 ; 43,4
Rémission partielle (PR)	42 (41)	NA
Taux de contrôle de la maladie (CR + PR + stabilisation de la maladie)	98 (96)	90,3 ; 98,9
Durée de la réponse	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR) ^a	6,7 mois	3,6 ; 14,8
Rémission complète (CR)	27,9 mois	10,8 ; NE ^b
Survie globale		IC à 95 %
Médiane	40,5 mois	28,7 ; 61,9
Taux de survie globale (OS) estimé à 5 ans	41 %	31 % ; 51 %

a. La durée de la réponse a été comprise entre 1,2+ mois et 43+ mois, et la durée médiane du suivi après l'administration de la première dose a été de 9,0 mois chez les patients chez qui une réponse objective (OR) a été identifiée.

b. Non estimable.

Une analyse exploratoire intra-patient a montré qu'environ 64 % des patients ayant un LH traités par ADCETRIS dans l'étude clinique SG035-0003 ont tiré un bénéfice clinique accru objectif par une prolongation de la survie sans progression (SSP) par comparaison à la dernière intervention thérapeutique à laquelle ils avaient été exposés.

Sur les 35 patients (33 %) qui présentaient des symptômes initiaux de type B, une résolution de tous ces symptômes après un délai médian de 0,7 mois après l'instauration du traitement par ADCETRIS a été rapportée chez 27 d'entre eux (77 %).

Données des patients atteints de LH non éligibles à une greffe de cellules souches (SCT)

Étude C25007

Une étude de phase 4 simple bras a été menée chez des patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire (n = 60) qui avaient reçu au moins une chimiothérapie antérieure et qui, à l'initiation du traitement par ADCETRIS, n'étaient pas considérés éligibles à une SCT ou à une polychimiothérapie. Les patients éligibles ne devaient pas avoir reçu de SCT antérieure. Le nombre médian de cycles était de 7 (de 1-16). Les patients étaient traités avec 1,8 mg/kg d'ADCETRIS toutes les 3 semaines.

Au moment de la première analyse du critère d'évaluation principal, selon l'IRF, le taux de réponse objective (ORR) dans la population ITT était de 50 % (IC à 95 %, 37-63 %). Une meilleure réponse globale de RC a été rapportée pour 7 patients (12 %) ; une RP a été rapportée pour 23 patients (38 %). Parmi ces 30 patients, le délai médian de réponse, défini comme le délai entre la première dose et la première RP ou RC, était de 6 semaines (de 5-39). Le délai médian de meilleure réponse globale, définie comme le délai entre la première dose et la meilleure réponse clinique de RP ou RC, était de 11 semaines (de 5-60). Vingt-huit patients (47 %) ont reçu une SCT après une médiane de 7 cycles (de 4-16) de traitement par ADCETRIS. Les 32 patients (53 %) n'ayant pas reçu de SCT par la suite ont également pris ADCETRIS pendant une durée médiane de 7 cycles (de 1-16).

Sur les 60 patients inclus dans l'étude, 49 patients (82 %) avaient reçu plusieurs traitements anticancéreux antérieurs et 11 patients (18 %) avaient reçu un seul traitement anticancéreux antérieur. D'après l'IRF, l'ORR était de 51 % (IC à 95 % [36-66 %]) pour les patients ayant reçu plusieurs

traitements anticancéreux et de 45 % (IC à 95 % [17-77 %]) pour les patients ayant reçu un seul traitement anticancéreux antérieur. Parmi les patients ayant reçu plusieurs traitements anticancéreux antérieurs, une meilleure réponse globale de RC a été rapportée chez 6 patients (12 %) et une RP a été rapportée chez 19 patients (39 %). Parmi les patients ayant reçu un seul traitement anticancéreux antérieur, une RC a été rapportée chez un patient (9 %) et une RP a été rapportée chez 4 patients (36 %). Sur les 49 patients qui avaient reçu plusieurs lignes de traitement antérieures, 22 patients (45 %) ont ensuite reçu une SCT ; sur les 11 patients qui avaient reçu un seul traitement antérieur, 6 patients (55 %) ont ensuite reçu une SCT.

Les données ont également été collectées chez des patients inclus dans une étude de phase 1 avec escalade de dose (n = 15) et dans des études de pharmacologie clinique, et chez des patients inclus dans le programme compassionnel, présentant un LH récidivant ou réfractaire qui n'avaient pas bénéficié d'ASCT, et qui étaient traités avec 1,8 mg/kg d'ADCETRIS toutes les 3 semaines.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients ont montré l'échec des polychimiothérapies antérieures (médiane de 3 avec un intervalle de 1 à 7) avant la première administration d'ADCETRIS. Cinquante-neuf pour cent (59 %) de patients étaient à un stade avancé de la maladie (stade III ou IV) au diagnostic initial.

Les résultats des études de phase 1 et le suivi des patients en programme compassionnel ont montré, que pour les patients avec un LH réfractaire ou récidivant sans ASCT antérieure, des réponses cliniquement significatives ont pu être observées avec un taux de réponse objective, évalué par l'investigateur, de 54 % et un taux de rémission complète de 22 % après un traitement médian de 5 cycles d'ADCETRIS.

Étude SGN35-006 (étude de retraitement)

L'efficacité du retraitement par ADCETRIS chez les patients précédemment répondeurs (CR ou PR) au traitement par ADCETRIS a été évaluée dans une étude de phase 2, en ouvert, multicentrique. Vingt patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire ont reçu une dose initiale de 1,8 mg/kg et un patient a reçu une dose initiale de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le nombre médian de cycles reçus a été de 7 (de 2-37 cycles). Sur les 20 patients évaluable atteints d'un LH et retraités par ADCETRIS, une CR a été rapportée pour 6 d'entre eux (30 %) et une PR pour 6 d'entre eux (30 %) avec un ORR de 60 %. La durée médiane de la réponse a été respectivement de 9,2 et 9,4 mois chez les patients ayant atteint une OR (CR+PR) et une CR.

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

Étude SGN35-014

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS ont été évaluées dans un essai multicentrique randomisé en double aveugle, double placebo, avec comparateur actif chez 452 patients atteints d'un PTCL CD30+ non traité précédemment en association au cyclophosphamide (C), la doxorubicine (H) et la prednisone (P) (CHP). Pour être inclus, les patients devaient présenter un taux d'expression de CD30 ≥ 10 % d'après l'analyse immunohistochimique. Seuls les patients présentant un PTCL CD30+ qui étaient éligibles à un traitement à base de CHOP (cyclophosphamide (C), doxorubicine (H), vincristine (O) et prednisone (P) étaient inclus. L'association ADCETRIS + CHP n'a pas été étudiée dans l'ensemble des sous-types de PTCL. Les sous-types de PTCL inclus sont présentés dans le Tableau 18. Parmi les 452 patients, 226 ont été randomisés pour recevoir le traitement par ADCETRIS + CHP et 226 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement par CHOP. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut ALK-positif des LAGCs par rapport aux autres sous-types et selon le score IPI (*International Prognostic Index*). Les patients ont reçu un traitement par 1,8 mg/kg d'ADCETRIS administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours associé à CHP (cyclophosphamide 750 mg/m² toutes les 3 semaines par perfusion IV, doxorubicine 50 mg/m² toutes les 3 semaines par perfusion IV, et prednisone 100 mg les jours 1 à 5 de chaque cycle de 3 semaines, par voie orale) pendant 6 à 8 cycles. Le nombre médian de cycles reçus

était de 6 (intervalle : 1 à 8 cycles) ; 70 % des patients ont reçu 6 cycles de traitement et 18 % ont reçu 8 cycles de traitement. Le Tableau 18 présente un résumé des caractéristiques des patients à l'inclusion et de la maladie.

Tableau 18 : Résumé des caractéristiques des patients à l'inclusion et de la maladie dans l'étude de phase 3 dans le PTCL non traité précédemment (populations ITT et LAGCs)

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

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

^b Patients présentant un LAGCs diagnostiqué localement.

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

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

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

La SSP selon l'IRF pour les patients atteints de LAGCs confirmé de façon centralisée était un critère secondaire clé pré-spécifié. La SSP médiane selon l'IRF était de 55,7 mois dans le bras ADCETRIS + CHP versus 54,2 mois dans le bras CHOP. Le risque relatif stratifié était de 0,59 (IC 95 % : 0,42 ; 0,84), compatible avec une réduction statistiquement significative de 41 % du risque d'évènement de SSP pour ADCETRIS + CHP versus CHOP (valeur de $p = 0,003$), voir Figure 6 et Tableau 19.

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

Tableau 19 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un LAGCs non traité précédemment, puis traités par ADCETRIS à 1,8 mg/kg au jour 1 d'un cycle de traitement de 3 semaines (analyse primaire)

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

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

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

Figure 6 : Survie sans progression selon l'IRF dans la population LAGCs (ADCETRIS + CHP versus CHOP) (analyse primaire)

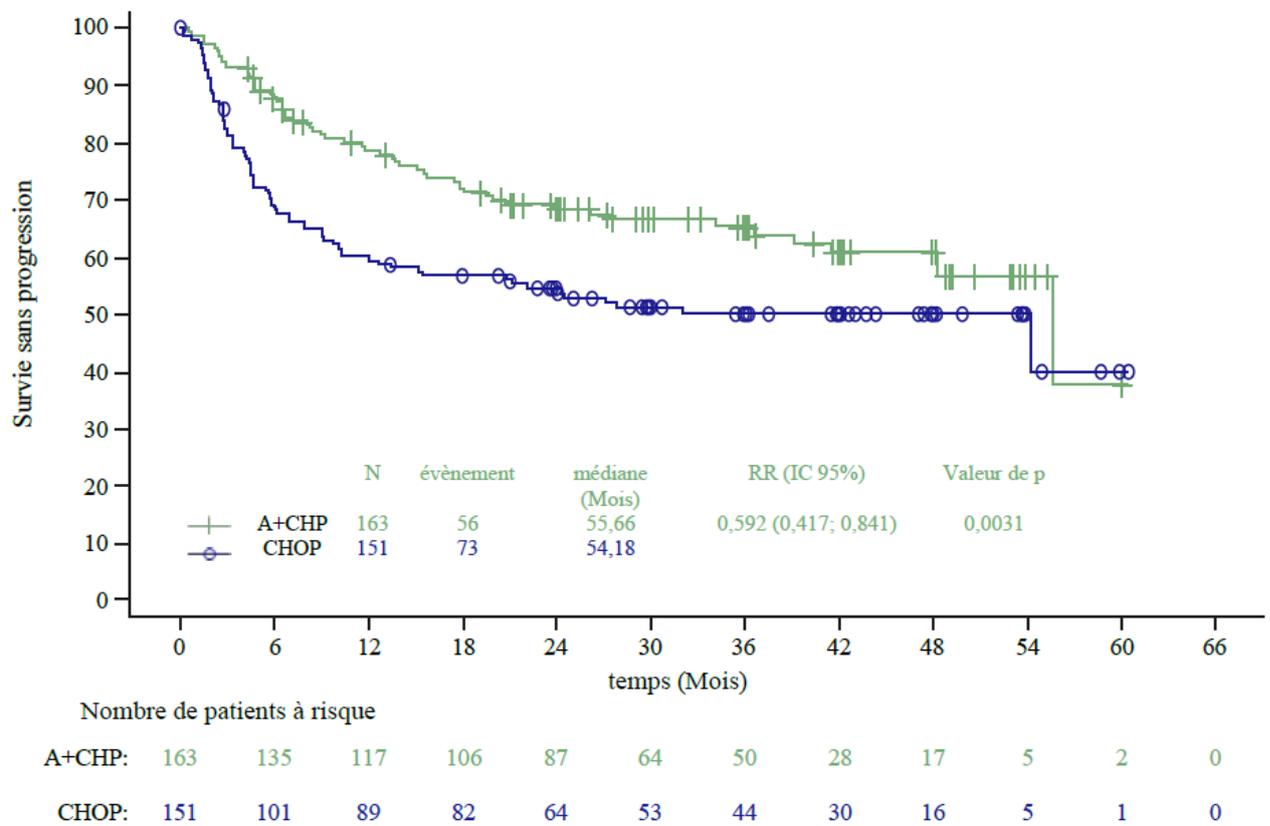
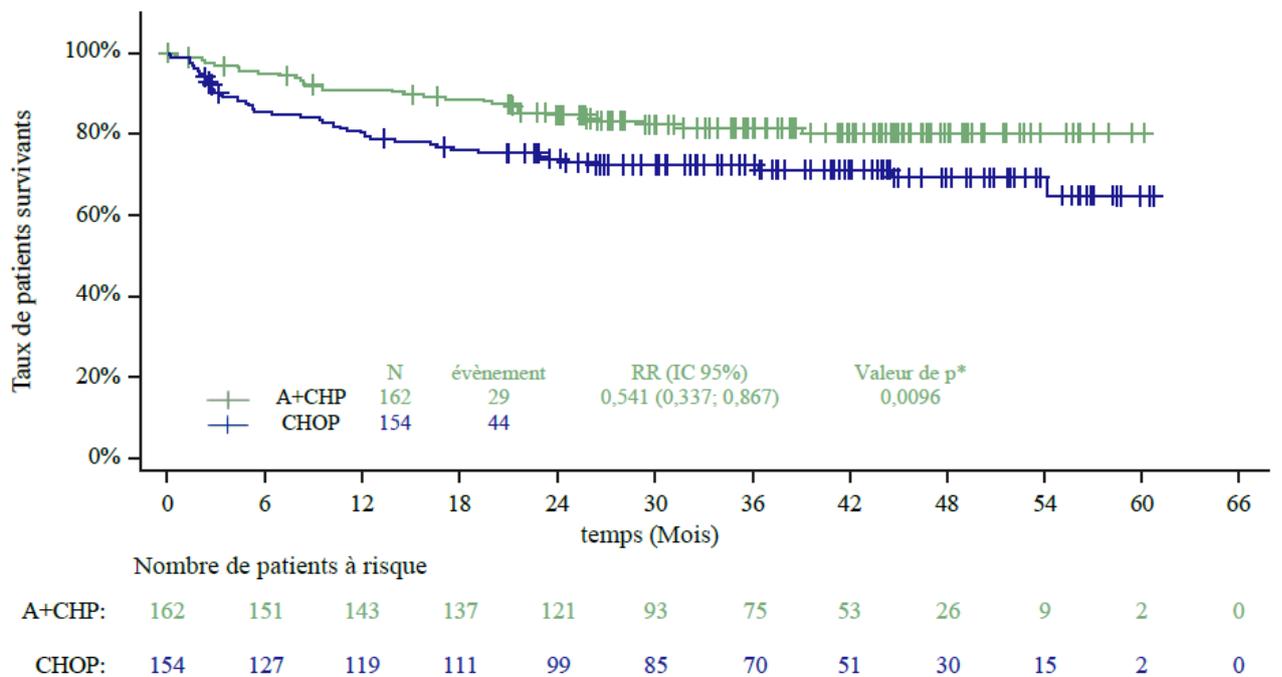


Figure 7 : Survie globale dans la population LAGCs (ADCETRIS + CHP versus CHOP) (analyse primaire)

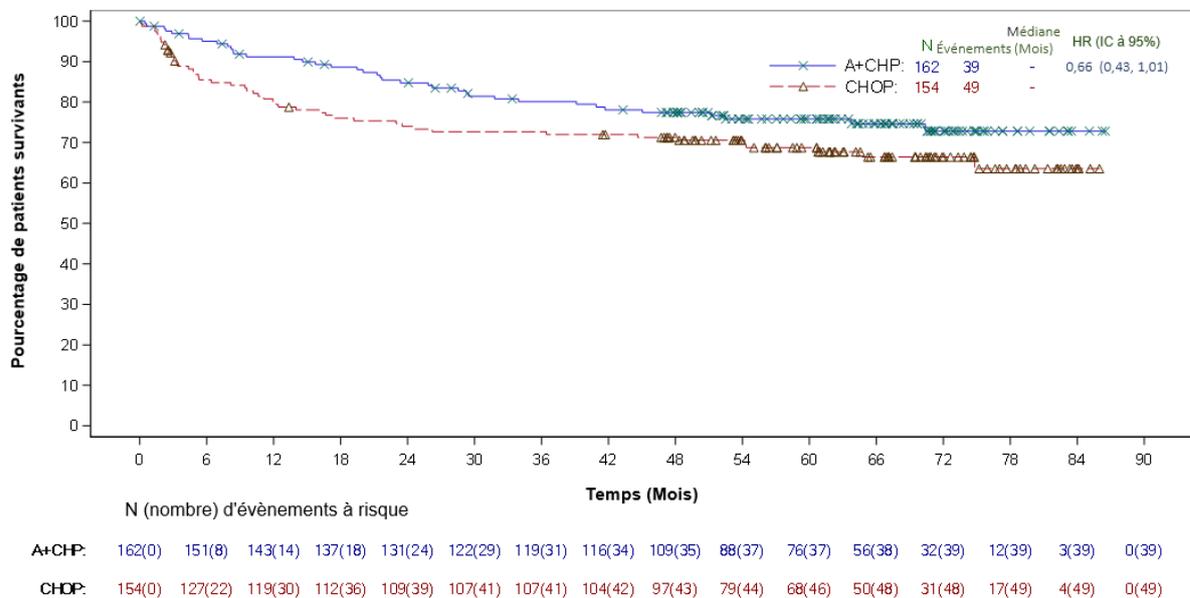


*La valeur de p pour la survie globale n'est pas ajustée pour la multiplicité.

À la clôture de l'étude, plus de 7 ans après l'inclusion du premier patient, les résultats de SSP selon l'investigateur dans la population ITT indiquaient une réduction de 30 % du risque d'événement de SSP dans le bras ADCETRIS + CHP comparé aux patients traités par CHOP (HR = 0,70 [IC à 95 % (0,53, 0,91)]). Les résultats de SSP selon l'investigateur dans la population LAGCs indiquaient une réduction de 45 % du risque d'événement de SSP dans le bras ADCETRIS + CHP comparé aux patients traités par CHOP (HR = 0,55 [IC à 95 % (0,39, 0,79)]).

À la clôture de l'étude, les résultats de survie globale ont continué à montrer un bénéfice et ils étaient cohérents avec les résultats rapportés au moment de l'analyse primaire. Les résultats de survie globale dans la population ITT indiquaient une réduction de 28 % du risque de décès dans le bras ADCETRIS + CHP comparé aux patients traités par CHOP (HR = 0,72 [IC à 95 % (0,53, 0,99)]). Les résultats de survie globale dans la population LAGCs indiquaient une réduction de 34 % du risque d'événement de décès dans le bras ADCETRIS + CHP comparé aux patients traités par CHOP (HR = 0,66 [IC à 95 % (0,43, 1,01)] ; voir Figure 8.

Figure 8 : Survie globale dans la population LAGCs (ADCETRIS + CHP versus CHOP) (clôture de l'étude)



Étude SG035-0004

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS en monothérapie ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique à bras unique (étude SG035-0004) menée chez 58 patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire. Se reporter au Tableau 20 ci-dessous qui récapitule les caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 20 : Résumé des caractéristiques des patients et de la pathologie dans l'étude de phase 2 sur le LAGC systémique récidivant ou réfractaire

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

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

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

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

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

La réponse au traitement par ADCETRIS a été évaluée par un Centre d'Analyse Indépendant (IRF) en utilisant les Critères de réponse révisés pour le lymphome malin (Cheson, 2007). L'évaluation de la réponse au traitement a reposé sur des examens d'imagerie par CT scan spiralé du thorax, du cou, de l'abdomen et du pelvis, des examens d'imagerie par PET scan et les données cliniques. Les évaluations de la réponse ont été effectuées aux cycles 2, 4, 7, 10, 13 et 16, un examen d'imagerie par PET scan étant réalisé aux cycles 4 et 7.

Le taux de réponse objective (ORR) selon l'évaluation de l'IRF a atteint 86 % (50 des 58 patients de la population en ITT). Le taux de CR a été de 59 % (34 des 58 patients de la population en ITT), et une réduction de la tumeur (de tout grade) a été rapportée chez 97 % des patients. La survie globale à 5 ans a été estimée à 60 % (IC à 95 % [47 % ; 73 %]). La durée médiane de l'observation (temps jusqu'au décès ou dernier contact) après l'administration de la première dose a été de 71,4 mois. En règle générale, les conclusions des investigateurs sont concordantes avec l'analyse indépendante des scans. Parmi ceux traités, 9 patients répondeurs ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique et 9 autres patients répondeurs une greffe autologue de cellules souches. Des résultats complémentaires sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 21 et la Figure 9.

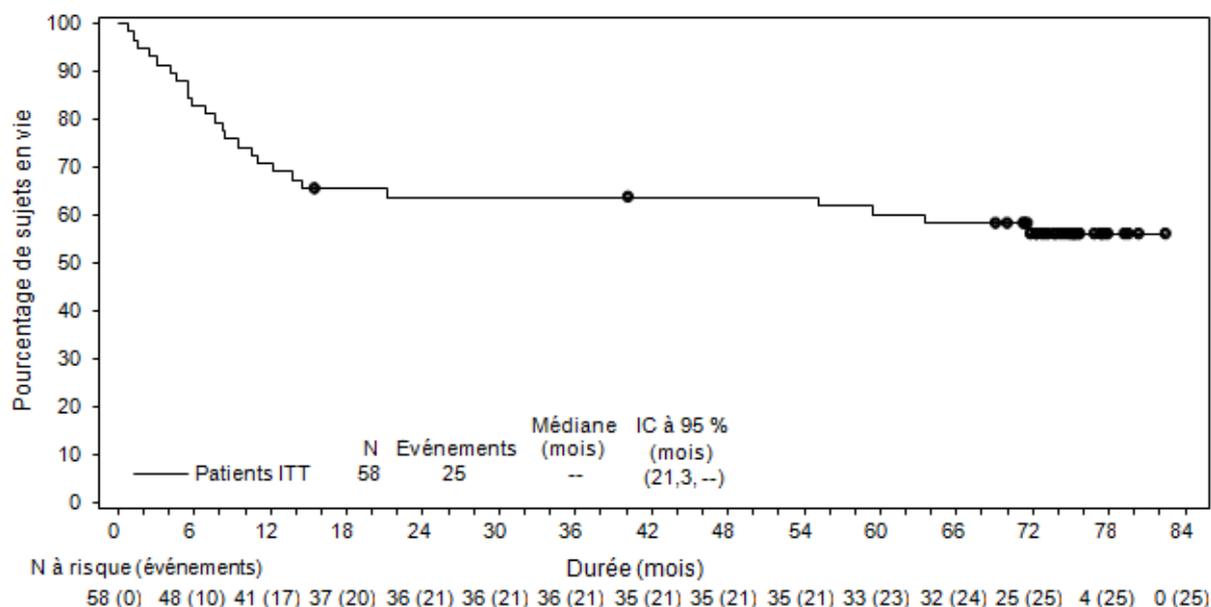
Tableau 21 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire traités par ADCETRIS à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines

Meilleure réponse clinique (n = 58)	A l'analyse indépendante (IRF), n (%)	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR)	50 (86)	74,6 ; 93,9
Rémission complète (CR)	34 (59)	44,9 ; 71,4
Rémission partielle (PR)	16 (28)	NA
Taux de contrôle de la maladie (CR + PR + stabilisation de la maladie)	52 (90)	78,8 ; 96,1
Durée de la réponse	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR) ^a	13,2	5,7 ; 26,3
Rémission complète (CR)	26,3	13,2 ; NE ^b
Survie sans progression	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Médiane	14,6	6,9 ; 20,6
Survie globale	Médiane	IC à 95 %
Médiane	Non atteinte	21,3 ; NE ^b

a. La durée de la réponse a été comprise entre 0,1 mois et 39,1+ mois, et la durée médiane du suivi après l'administration de la première dose a été de 15,5 mois chez les patients chez qui une réponse objective (OR) a été identifiée.

b. Non estimable.

Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la OS



Une analyse exploratoire a montré qu'environ 69 % des patients ayant un LAGCs traités par ADCETRIS dans l'étude clinique SG035-004 ont tiré un bénéfice clinique accru objectif par une prolongation de la survie sans progression (SSP) par comparaison à la dernière intervention thérapeutique à laquelle ils avaient été exposés.

Sur les 17 patients (29 %) qui présentaient des symptômes initiaux de type B, une résolution de tous ces symptômes après un délai médian de 0,7 mois après l'instauration du traitement par ADCETRIS a été rapportée chez 14 d'entre eux (82 %).

Étude C25006

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS en monothérapie ont également été évaluées dans une étude de phase 4, en ouvert, multicentrique et à bras unique menée chez 50 patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire. L'ORR selon l'évaluation IRF était de 64 % (32 patients sur 50 du groupe ITT). La DR médiane selon l'IRF n'a pas été atteinte (IC à 95 %, 19,71 mois ; NE). Le taux de RC était de 30 % (15 patients sur 50 du groupe ITT), et une réduction tumorale (tous degrés confondus) a été obtenue chez 93 % des patients évaluable. La DRC médiane selon l'IRF n'a pas été atteinte (IC à 95 %, 10,61 mois ; NE). Les évaluations de la réponse étaient globalement cohérentes entre l'IRF et l'investigateur. Parmi les patients traités, 13 patients étaient sur le point de recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les données compilées des études C25006 et SG035-004 (n = 108) montrent un ORR selon l'IRF de 76 % (82 patients sur 108 dans le groupe ITT). La DR médiane selon l'IRF était de 17,0 mois (IC à 95 %, 12,62 ; 32,46). La RC était de 45 % (49 patients sur 108 du groupe ITT), et une réduction tumorale (tous degrés confondus) a été obtenue chez 96 % des patients évaluable. La DRC médiane selon l'IRF était de 26,3 mois (IC à 95 %, 16,16 mois ; NE). Les évaluations de la réponse selon l'IRF et l'investigateur étaient globalement cohérentes.

Étude SGN35-006 (étude de retraitement)

L'efficacité du retraitement par ADCETRIS chez les patients précédemment répondeurs (CR ou PR) au traitement par ADCETRIS a été évaluée dans une étude de phase 2, en ouvert, multicentrique. Sept patients atteints d'un LAGCs récidivant ont reçu une dose initiale de 1,8 mg/kg et un patient a reçu une dose initiale de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le nombre médian de cycles reçus a été de 8,5 (de 2-30 cycles). Sur les 8 patients atteints de LAGCs, 3 ont été retraités deux fois, soit un total de 11 retraitements. Suite au retraitement par ADCETRIS, une CR a été rapportée pour 6 patients (55 %) et une PR pour 4 patients (36 %), avec un ORR de 91 %. La durée médiane de la réponse a été respectivement de 8,8 et 12,3 mois chez les patients ayant atteint une OR (CR+PR) et une CR.

Lymphome T cutané

Étude C25001

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS en monothérapie ont été évaluées dans une étude pivot multicentrique, randomisée et en ouvert de phase 3 incluant 128 patients atteints d'un LTC CD30+ histologiquement confirmé. La positivité à CD30 était définie comme ≥ 10 % de cellules lymphoïdes cibles démontrant une coloration membranaire, cytoplasmique et/ou de Golgi selon un dosage immunohistochimique (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Les patients avec un diagnostic de mycosis fongoïde (MF) ou de lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) étaient éligibles pour participer à l'étude. Les patients ont été stratifiés par ces types de pathologie et randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit ADCETRIS, soit du méthotrexate ou du bexarotène, choisi par le médecin. Les patients atteints d'un LCPAGC avaient déjà reçu soit une radiothérapie, soit au moins un traitement systémique antérieur, et les patients atteints d'un MF avaient déjà reçu au moins un traitement systémique antérieur. Les patients avec un diagnostic concomitant de LAGC systémique, d'un syndrome de Sézary et d'un autre lymphome non hodgkinien (à l'exception de la papulose lymphomatoïde [PL]) étaient exclus de cette étude. Les patients étaient traités avec 1,8 mg/kg d'ADCETRIS par voie intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles ou de 48 semaines, à la discrétion du médecin. Le nombre médian de cycles était de 12 environ dans le bras ADCETRIS. Dans le bras de traitement déterminé par le médecin, la durée médiane du traitement (nombre de cycles) chez les patients recevant du bexarotène était de 16 semaines environ (5,5 cycles) et de 11 semaines (3 cycles) pour les patients recevant du méthotrexate. Le Tableau 22 présente un résumé des caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 22 : Résumé des caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie dans l'étude de phase 3 sur le LTC (population ITT)

Caractéristiques des patients	ADCETRIS n = 64	Choix du médecin (méthotrexate ou bexarotène) n = 64
Âge médian (intervalle)	62 ans (22-83)	58,5 ans (22-83)
Patients ≥ 65 ans, n (%)	28 (44 %)	24 (38 %)
Sexe, n (%)	33 M (52 %)/31 F (48 %)	37 M (58 %)/27 F (42 %)
Indice ECOG, n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Caractéristiques de la maladie		
Nombre médian de traitements antérieurs (intervalle)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Nombre médian de traitements à visée cutanée (intervalle)	1 (0-6)	1 (0-9)
Nombre médian de traitements systémiques (intervalle)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Précoce (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Avancé (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
LCPAGC, n (%)	16 (25)	15 (23)
Cutané uniquement	9 (56)	11 (73)
Maladie extra-cutanée	7 (44)	4 (27)

^a. Dans chaque bras, un patient présentait des données de classification incomplète et n'a pas été inclus dans le tableau

Les traitements à visée cutanée antérieurs les plus fréquents dans la population ITT étaient la radiothérapie (64 %), la photothérapie (48 %) et les stéroïdes topiques (17 %). Les traitements systémiques antérieurs les plus fréquents dans la population ITT étaient la chimiothérapie (71 %), l'immunothérapie (43 %) et le bexarotène (38 %).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective durant au moins 4 mois (TRO4) (durée entre la première réponse et la dernière réponse ≥ 4 mois), déterminé par un comité de revue indépendant du score global de réponse (Global Response Score [GRS]) composé des évaluations cutanées (score mSWAT [*modified severity weighted assessment tool*] évalué par l'investigateur), l'évaluation radiographique des ganglions et des viscères et la détection de cellules de Sézary circulantes (Olsen 2011). Le Tableau 23 répertorie les résultats pour le TRO4 et les autres critères d'évaluation secondaires clés.

Tableau 23 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LTC traités par 1,8 mg/kg d'ADCETRIS toutes les 3 semaines (population ITT)

	ADCETRIS (n = 64)	Choix du médecin (méthotrexate ou bexarotène) n = 64
Taux de réponse objective durant au moins 4 mois (TRO4) selon l'IRF		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Différence en pourcentage (IC à 95 %)		43,8 (29,1 ; 58,4)
Valeur de p		< 0,001
Réponse complète (RC) selon l'IRF		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Différence en pourcentage (IC à 95 %)		14,1 (-4,0 ; 31,5)
Valeur de p ajustée ^a		0,0046
Survie sans progression (SSP) selon l'IRF		
Médiane (mois)	16,7	3,5
Risque relatif		0,270
IC à 95 %		(0,17 ; 0,43)
Valeur de p ajustée ^a		< 0,001

^a. Calculée à partir de la procédure de Holms pondérée

Les analyses du TRO4 par sous-groupe pré-spécifié selon l'IRF étaient réalisées selon le sous-type de LTC des patients, le choix du traitement par le médecin, l'indice ECOG à l'inclusion, l'âge, le sexe et la région géographique. Les analyses montraient une tendance constante au bénéfice chez les patients recevant ADCETRIS, comparé aux patients recevant le traitement choisi par le médecin. Le TRO4 était de 50 % et 75 % dans le bras ADCETRIS contre 10,2 % et 20 % dans le bras dont le traitement était choisi par le médecin respectivement pour le MF et le LCPAGC.

Aucune différence significative de la qualité de vie (mesurée à l'aide du questionnaire à 5 dimensions EuroQol [EQ-5D] et de l'évaluation fonctionnelle du traitement anticancéreux – Général [FACT-G]) n'a été observée entre les bras de traitement.

L'efficacité et la sécurité d'ADCETRIS ont été évaluées dans deux autres études menées en ouvert chez 108 patients atteints d'un LTC CD30+ récidivant (y compris MF, LCPAGC, ainsi que SS, PL et LTC d'histologie mixte), indépendamment de leur niveau d'expression de CD30. Les patients étaient traités par 1,8 mg/kg d'ADCETRIS par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles. Les résultats d'efficacité et de sécurité dans ces études étaient cohérents avec ceux de l'étude C25001. Les taux de réponse globale pour le MF étaient de 54-66 % ; pour le LCPAGC de 67 % ; pour le SS de 50 % ; et pour le LTC d'histologie mixte de 82-85 %.

Population pédiatrique

Traitement en association C25004

La tolérance et l'activité antitumorale d'ADCETRIS ont été évaluées 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 (doxorubicine [A], vinblastine [V] et dacarbazine [D] [AVD]). Tous les patients présentaient une maladie exprimant le CD30 confirmée par histologie. Cinquante-neuf pour cent des patients (n = 35) présentaient une atteinte extra-ganglionnaire. Les 59 patients pédiatriques ont été traités les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours avec 48 mg/m² d'ADCETRIS administrés en perfusion intraveineuse sur 30 minutes + 25 mg/m² de doxorubicine, 6 mg/m² de vinblastine et 375 mg/m² de dacarbazine. La dose d'ADCETRIS basée sur la surface corporelle a été choisie pour correspondre aux expositions

pharmacocinétiques observées chez les adultes dans l'étude C25003. La dose maximale tolérée (DMT) pédiatrique n'a pas été atteinte. La majorité des patients (88 %) ont atteint une réponse objective selon l'évaluation de l'IRF à la fin de l'étude, avec 76 % ayant atteint une RC. Aucun patient n'est décédé. En tout, 13 patients (22 %) de la population d'étude sur l'innocuité ont été traités par irradiation après le Cycle 6.

Monothérapie C25002

La tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale d'ADCETRIS ont été évaluées chez 36 patients pédiatriques (âgés de 7 à 17 ans) atteints d'un LH R/R ou d'un LAGCs R/R (enfants âgés de 7-11 ans, n = 12 et adolescents âgés de 12 à 17 ans, n = 24) dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 1/2, en escalade de doses, en monothérapie, menée en ouvert (C25002). La phase 1 de cette étude évaluait le profil de tolérance (voir rubrique 4.8), déterminait la dose maximale tolérée (DMT) chez le patient pédiatrique et/ou la dose recommandée pour la phase 2 (RP2D) et évaluait la pharmacocinétique d'ADCETRIS (voir rubrique 5.2). La phase 1 incluait 3 patients atteints d'un LH R/R traités par 1,4 mg/kg et 9 patients (7 patients atteints d'un LH R/R et 2 patients atteints d'un LAGCs) traités par 1,8 mg/kg. La DMT n'a pas été atteinte. La RP2D a été fixée à 1,8 mg/kg. Dans l'étude, 16 patients atteints d'un LH R/R et 17 patients atteints d'un LAGCs R/R, dont 10 étaient en première rechute, ont été traités par 1,8 mg/kg d'ADCETRIS. Le taux de réponse globale (ORR) selon le Centre d'Analyse Indépendant (IRF) a été analysé dans les deux phases de l'étude avec la RP2D. Parmi les 33 patients ayant reçu la RP2D, la réponse était évaluable chez 32 patients. Le ORR était de 47 % chez les patients évaluable atteints d'un LH R/R, de 53 % chez les patients atteints d'un LAGCs R/R et de 60 % chez les patients atteints d'un LAGCs en première rechute. Huit patients atteints d'un LH et 9 patients atteints d'un LAGCs ont reçu une SCT après le traitement par ADCETRIS.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Monothérapie

La pharmacocinétique du brentuximab vedotin a été évaluée dans le cadre des études de phase 1 et au cours d'une analyse pharmacocinétique (PK) de population portant sur des données générées chez 314 patients. Dans tous les essais cliniques, le brentuximab vedotin a été administré en perfusion intraveineuse.

En règle générale, les concentrations maximales en brentuximab vedotin ont été mesurées à la fin de la perfusion ou lors d'un point de prélèvement le plus proche de la fin de la perfusion. Une diminution multiexponentielle des concentrations sériques en ADC a été observée, la demi-vie terminale étant de 4 à 6 jours environ. Les expositions ont été approximativement proportionnelles à la dose. Une accumulation minimale à nulle de l'ADC a été observée en cas d'administration de doses multiples lors de chaque cycle de 3 semaines, une observation qui concorde avec l'estimation de la demi-vie. Dans une étude de phase 1, la C_{max} et l'ASC de l'ADC ont atteint environ 31,98 µg/mL et 79,41 µg/mL x jour, respectivement, après l'administration d'une dose unique de 1,8 mg/kg.

La MMAE est le principal métabolite du brentuximab vedotin. Dans une étude de phase 1, les valeurs médianes de la C_{max} , de l'ASC et du T_{max} de la MMAE ont été d'environ 4,97 ng/mL, 37,03 ng/mL x jour et 2,09 jours, respectivement, après l'administration de l'ADC à une dose unique de 1,8 mg/kg. L'exposition à la MMAE a diminué après administrations multiples de brentuximab vedotin, 50 % à 80 % environ des niveaux d'exposition atteints après la première dose étant observés avec les doses ultérieures. La MMAE est ensuite métabolisée essentiellement en un métabolite de puissance équivalente ; toutefois, son exposition est inférieure à celle de la MMAE. Ainsi, il est peu probable qu'il contribue de manière importante aux effets systémiques de la MMAE.

Au cours du premier cycle, un niveau d'exposition élevé à la MMAE a été associé à une diminution du nombre absolu de neutrophiles.

Traitement en association

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

Après plusieurs doses de brentuximab vedotin en perfusion IV à 1,2 mg/kg toutes les deux semaines, les pics sériques d'ADC étaient observés vers la fin de la perfusion et l'élimination présentait un déclin multi-exponentiel avec une $t_{1/2\alpha}$ de 4 à 5 jours environ. Le pic plasmatique de MMAE était observé environ 2 jours après la fin de la perfusion et présentait un déclin multi-exponentiel avec une $t_{1/2\beta}$ de 3 à 4 jours environ.

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

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

La pharmacocinétique d'ADCETRIS n'a pas été étudiée dans le cadre du régime BrECADD.

Distribution

In vitro, la liaison de la MMAE aux protéines plasmatiques humaines est comprise entre 68 % et 82 %. Il est peu probable que la MMAE déplace les médicaments fortement fixés aux protéines ou soit déplacée par ceux-ci. Des études *in vitro* ont indiqué que la MMAE est un substrat de la P-glycoprotéine et qu'elle n'est pas un inhibiteur de cette protéine aux concentrations cliniques.

Chez l'Homme, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre des concentrations a été de 6-10 L pour l'ADC. Sur la base de l'évaluation de la PK de population, le volume apparent de distribution central de la MMAE a été estimé à 35,5 L.

Métabolisme

L'ADC est théoriquement catabolisé comme une protéine, avec recyclage ou élimination des acides aminés constitutifs.

Les études *in vivo* chez l'animal et l'Homme suggèrent que seule une faible fraction de la MMAE libérée à partir du brentuximab vedotin est métabolisée. Les taux plasmatiques de métabolites de la MMAE n'ont pas été mesurés. Au moins un des métabolites de la MMAE s'est révélé actif *in vitro*.

La MMAE est un substrat du CYP3A4 et peut également être un substrat du CYP2D6. Les données *in vitro* indiquent que le métabolisme de la MMAE consiste principalement en une oxydation par le CYP3A4/5. D'après les études effectuées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, la MMAE inhibe le CYP3A4/5 à des concentrations nettement plus élevées que celles utilisées dans un cadre clinique. La MMAE n'inhibe pas les autres isoformes.

La MMAE n'induit aucune des enzymes majeures du CYP450 dans les cultures primaires d'hépatocytes humains.

Élimination

L'ADC est éliminé par catabolisme. La clairance et la demi-vie ont été respectivement estimées à 1,5 L/jour et 4-6 jours.

L'élimination de la MMAE est conditionnée par son taux de libération à partir de l'ADC. La clairance et la demi-vie apparentes de la MMAE ont été respectivement de 19,99 L/jour et 3-4 jours.

Une étude de l'excrétion a été effectuée chez des patients ayant reçu une dose de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin. Environ 24 % de la dose totale de la MMAE du brentuximab vedotin administrée en perfusion a été retrouvée dans les urines et les selles sur une période de 1 semaine. La proportion de la MMAE détectée dans les selles a été de l'ordre de 72 %. La quantité excrétée dans les urines a été plus basse (28 %).

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Une analyse PK de population a montré que la concentration sérique en albumine en conditions initiales représente une covariable significative de la clairance de la MMAE. Cette analyse a indiqué que la clairance de la MMAE est 2 fois plus faible quand les concentrations sériques en albumine sont basses < 3,0 g/dL que lorsqu'elles se situent dans un intervalle de valeur normal.

Insuffisance hépatique

Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab vedotin et de la MMAE après l'administration de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS à des patients insuffisants hépatiques légers (Child-Pugh A ; n = 1), modérés (Child-Pugh B ; n = 5) et sévères (Child-Pugh C ; n = 1). Comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'exposition à la MMAE a été augmentée d'environ 2,3 fois (IC 90 % ; 1,27-4,12) chez les patients insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale

Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab vedotin et de la MMAE après l'administration de 1,2 mg/kg d'ADCETRIS à des patients insuffisants rénaux légers (n = 4), modérés (n = 3) et sévères (n = 3). Comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition à la MMAE a été augmentée d'environ 1,9 fois (IC 90 % ; 0,85-4,21) chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Aucun effet n'a été observé chez les insuffisants rénaux légers ou modérés.

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de la population du brentuximab vedotin a été réalisée à partir de plusieurs études, notamment les données de 380 patients âgés de 87 ans et moins (34 patients âgés de ≥ 65 à < 75 ans et 17 patients âgés de ≥ 75 ans). Par ailleurs, la pharmacocinétique de population du brentuximab vedotin en association avec AVD a été examinée, notamment à partir de données provenant de 661 patients âgés jusqu'à 82 ans (42 patients ≥ 65 - < 75 ans et 17 patients ≥ 75 ans). L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique a été étudiée dans chaque analyse et il ne s'agissait pas d'une covariable significative.

Population pédiatrique

Monothérapie

C25002

La pharmacocinétique de l'ADC brentuximab vedotin et de la MMAE a été évaluée dans un essai clinique de phase 1/2 mené chez 36 patients pédiatriques (âgés de 7 à 17 ans) atteints d'un LH R/R ou d'un LAGCs R/R (enfants âgés de 7 à 11 ans, n = 12 et adolescents âgés de 12 à 17 ans, n = 24) suite à une perfusion intraveineuse de 30 minutes de brentuximab vedotin de 1,4 mg/kg ou 1,8 mg/kg toutes

les 3 semaines (voir rubrique 5.1). La C_{max} de l'ADC était généralement observée à la fin de la perfusion ou lors d'un prélèvement le plus proche de la fin de la perfusion. Une diminution multiexponentielle des concentrations sériques en ADC a été observée avec une demi-vie terminale d'environ 4 à 5 jours. Les expositions ont été approximativement proportionnelles à la dose, avec une tendance observée pour les expositions à l'ADC plus faibles aux âges/poids corporels les plus bas de la population de l'étude. L'ASC médiane de l'ADC chez les enfants et les adolescents inclus dans cette étude était respectivement inférieure d'environ 14 % et 3 % à celle des patients adultes, alors que les expositions à la MMAE étaient respectivement inférieures de 53 % et supérieures de 13 % à celles des patients adultes. La C_{max} médiane et l'ASC de l'ADC après une dose unique de 1,8 mg/kg étaient respectivement de 29,8 µg/mL et 67,9 µg*jour/mL chez les patients âgés de moins de 12 ans et de 34,4 µg/mL et 77,8 µg*jour/mL chez les patients âgés de 12 ans et plus. La C_{max} médiane, l'ASC et le T_{max} de la MMAE après une dose unique de 1,8 mg/kg étaient respectivement de 3,73 ng/mL, 17,3 ng*jour/mL et 1,92 jours chez les patients âgés de moins de 12 ans et de 6,33 ng/mL, 42,3 ng*jour/mL et 1,82 jours chez les patients âgés de 12 ans et plus. Une tendance en faveur d'une augmentation de la clairance du brentuximab vedotin a été observée chez les patients pédiatriques pour lesquels une positivité pour les ADA avait été confirmée. Aucun patient âgé de moins de 12 ans (0 sur 11) n'a développé de positivité persistante pour les ADA et 2 patients âgés de 12 ans et plus (2 sur 23) ont développé une positivité persistante pour les ADA.

Traitement en association C25004

La pharmacocinétique de l'ADC brentuximab vedotin et de la MMAE après une perfusion intraveineuse de 30 minutes de BV administré à raison de 48 mg/m² toutes les 2 semaines en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD) a été évaluée dans un essai clinique de phase 1/2 mené chez 59 patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) d'un lymphome hodgkinien CD30+ classique nouvellement diagnostiqué de stade avancé (enfants âgés de 6 à 11 ans, n = 11 et adolescents âgés de 12 à 17 ans, n = 48). La C_{max} de l'ADC était observée dans le sérum à la fin de la perfusion. Une diminution exponentielle a été observée avec une demi-vie terminale d'environ 4 jours. La C_{max} de la MMAE était observée dans le plasma environ 2 jours après l'administration du BV avec une demi-vie d'environ 2 jours. La C_{max} et l'ASC moyennes géométriques de l'ADC après l'administration d'une dose unique de 48 mg/m² étaient de 22,5 µg/mL et 46,7 µg*jour/mL, respectivement. La C_{max} et l'ASC moyennes géométriques de la MMAE après l'administration d'une dose unique de 48 mg/m² étaient de 4,9 ng/ml et 27,2 ng*jour/ml, respectivement. Des expositions similaires à l'ADC ont été obtenues après l'administration d'une dose basée sur la surface corporelle de BV de 48 mg/m² en association avec l'AVD dans les groupes pédiatriques (< 12 ans, 12–16 ans et > 16 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'étude *in vivo* du micronucleus de moelle osseuse chez le rat a indiqué que la MMAE a des propriétés aneugènes. Ces résultats sont cohérents avec l'effet pharmacologique de la MMAE sur l'appareil mitotique (perturbation du réseau de microtubules) des cellules.

Les effets du brentuximab vedotin sur la fertilité chez l'homme et la femme n'ont pas été étudiés. Toutefois, les résultats des études de toxicité à doses répétées menées chez le rat indiquent que le brentuximab vedotin est susceptible d'affecter la fonction reproductrice et la fertilité chez les mâles. Une atrophie et une dégénérescence testiculaires ont été observées. Ces modifications ont été partiellement réversibles après une période sans traitement de 16 semaines.

Des effets du brentuximab vedotin sur le développement embryo-fœtal ont été observés sur des rats femelles gravides.

Une déplétion lymphoïde et du thymus a été décrite dans des études précliniques. Ces résultats sont cohérents avec l'effet de désorganisation du réseau des microtubules des cellules causé par la MMAE.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (pour ajuster le pH) (E330)
Citrate de sodium dihydraté (pour ajuster le pH) (E331)
 α,α -Tréhalose dihydraté
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, excepté ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après reconstitution/dilution, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 2 °C-8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions générales

Les procédures relatives à une manipulation et une élimination appropriées des médicaments anticancéreux doivent être respectées.

Des techniques aseptiques appropriées doivent être utilisées durant la manipulation de ce médicament.

Instructions pour la reconstitution

Chaque flacon à usage unique doit être reconstitué avec 10,5 mL d'eau pour préparations injectables, à une concentration finale de 5 mg/mL. Chaque flacon contient un surplus de 10 % ce qui fait 55 mg d'ADCETRIS par flacon et un volume total reconstitué de 11 mL.

1. Diriger le jet d'eau pour préparations injectables vers la paroi du flacon et non pas directement sur l'agglomérat ou sur la poudre.
2. Tourner doucement par rotation le flacon pour aider à la dissolution. NE PAS SECOUER.
3. La solution reconstituée dans le flacon est une solution incolore limpide à légèrement opalescente au pH final de 6,6.
4. La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence toute particule étrangère et/ou décoloration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

Préparation de la solution pour perfusion

La quantité appropriée d'ADCETRIS reconstituée doit être prélevée à partir du (ou des) flacon(s) et ajoutée à une poche de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) de façon à obtenir une concentration finale en ADCETRIS de 0,4-1,2 mg/mL. Le volume de diluant recommandé est de 150 mL. La solution d'ADCETRIS reconstituée peut également être diluée avec une solution injectable de dextrose à 5 % ou de Ringer lactate.

Inverser doucement la poche pour mélanger la solution contenant ADCETRIS. NE PAS SECOUER.

Toute partie du produit restante dans le flacon après prélèvement du volume à diluer, doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion d'ADCETRIS ainsi préparée ou à la tubulure de perfusion intraveineuse. Après l'administration, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), de dextrose à 5 % ou de Ringer lactate.

Après la dilution, perfuser immédiatement la solution d'ADCETRIS au débit recommandé.

La durée totale de conservation de la solution depuis la reconstitution jusqu'à la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures.

Détermination de la dose :

Calcul effectué pour déterminer le volume total de solution reconstituée d'ADCETRIS (mL) à diluer (voir rubrique 4.2) :

$$\frac{\text{Dose d'ADCETRIS (mg/kg) x poids corporel du patient (kg)}}{\text{Concentration de la solution reconstituée dans le flacon (5 mg/mL)}} = \text{Volume total de solution reconstituée d'ADCETRIS (mL) à diluer}$$

Remarque : Si le poids du patient dépasse 100 kg, utiliser 100 kg pour le calcul de la dose. La dose maximale recommandée est de 180 mg.

Calcul effectué pour déterminer le nombre total de flacons d'ADCETRIS nécessaires :

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

Tableau 24 : Exemples de calcul pour des patients recevant la dose recommandée de 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg ou 0,9 mg/kg d'ADCETRIS dont le poids est compris entre 60 kg et 120 kg^{a, b}

Dose recommandée	Poids du patient (kg)	Dose totale = poids du patient multiplié par la dose recommandée	Volume total à diluer ^c = dose totale divisée par la concentration de la solution reconstituée (5 mg/mL)	Nombre de flacons requis = volume total à diluer divisé par le volume total par flacon (10 mL/flacon)
1,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 mL	2,16 flacons
	80 kg	144 mg	28,8 mL	2,88 flacons
	100 kg	180 mg	36 mL	3,6 flacons
	120 kg ^d	180 mg	36 mL	3,6 flacons
1,2 mg/kg (jusqu'à un maximum de 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 mL	1,44 flacon
	80 kg	96 mg	19,2 mL	1,92 flacon
	100 kg	120 mg	24 mL	2,4 flacons
	120 kg ^d	120 mg	24 mL	2,4 flacons
0,9 mg/kg (jusqu'à un maximum de 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 mL	1,08 flacon
	80 kg	72 mg	14,4 mL	1,44 flacon
	100 kg	90 mg	18 mL	1,8 flacon
	120 kg ^d	90 mg	18 mL	1,8 flacon

- Ce tableau indique des exemples de calcul pour les patients adultes.
- Chez les patients pédiatriques inclus dans les essais cliniques (âgés de 6–17 ans), la dose basée sur la surface corporelle a été calculée à 48 mg/m² toutes les deux semaines en association avec AVD dans un cycle de 28 jours ou 72 mg/m² toutes les trois semaines en monothérapie. (Voir rubriques 5.1 et 5.2 pour plus d'informations sur les études cliniques menées chez des patients pédiatriques.)
- À diluer avec 150 mL de solvant et à administrer en perfusion intraveineuse sur 30 minutes.
- Si le poids du patient dépasse 100 kg, la dose doit être calculée en utilisant 100 kg.

Élimination

Les flacons d'ADCETRIS sont à usage unique.

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

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

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/794/001

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

Date de première autorisation : 25 octobre 2012

Date de renouvellement de l'autorisation : 16 septembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2025

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