# Monographie de produit Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

### Pr**ADCETRIS**MD

brentuximab védotine pour injection

Poudre lyophilisée pour reconstitution, 50 mg/flacon
Perfusion intraveineuse
USP
Antinéoplasique

Seagen Inc. 21823, 30<sup>th</sup> Drive S.E. Bothell, WA 98021 Date d'approbation : 2025-04-08

Importateur canadien:

Pfizer Canada SRI 17300, autoroute Transcanadienne Kirkland (Québec) H9J 2M5

Numéro de contrôle : 286265

# Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet

# Table des matières

Mo	dificat	ions importantes apportées récemment à la monographie	2
Tak	le des	matières	2
Par	tie 1 :	Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1.	Indic	ations	5
	1.1.	Pédiatrie	6
	1.2.	Gériatrie	6
2.	Conti	re-indications	6
3.	Enca	dré sur les mises en garde et précautions importantes	6
4.	Poso	logie et administration	7
	4.1.	Considérations posologiques	7
	4.2.	Posologie recommandée et ajustement posologique	8
	4.3.	Reconstitution	12
	4.4.	Administration	13
	4.5.	Dose oubliée	13
5.	Surdo	ose	13
6.	Form	es pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	13
7.	Mise	s en garde et précautions	14
	Géné	ralités	14
	Appa	reil cardiovasculaire	15
	Systè	me endocrinien et métabolisme	15
	Appa	reil digestif	15
	Systè	me sanguin et lymphatique	15
	Fonct	tions hépatique, biliaire et pancréatique	16
	Systè	me immunitaire	17

	Infection	ons	17
	Surveil	lance et examens de laboratoire	17
	Systèm	ne nerveux	17
	Fonction	on rénale	18
	Santé i	eproductive	18
	Appare	eil respiratoire	18
	Appare	eil cutané	19
	7.1.	Populations particulières	19
	7.1.	1. Grossesse	19
	7.1.	2. Allaitement	19
	7.1.	3. Enfants et adolescents	20
	7.1.		
8.	Effets i	ndésirables	20
	8.1.	Aperçu des effets indésirables	20
	8.2.	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	21
	8.3.	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	40
	8.4. donné	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, es biochimiques et autres données quantitatives	44
	8.5.	Effets indésirables observés après la commercialisation	49
9.	Interac	tions médicamenteuses	49
	9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses	49
	9.3.	Interactions médicament-comportement	50
	9.4.	Interactions médicament-médicament	50
	9.5.	Interactions médicament-aliment	50
	9.6.	Interactions médicament-plante médicinale	51
	9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire	51
10.	Pharm	acologie clinique	51
	10.1.	Mode d'action	51
	10.2.	Pharmacodynamie	51
	10.3.	Pharmacocinétique	51
	10.4.	Immunogénicité	54

11.	Conservation, stabilité et mise au rebut	55
12.	Particularités de manipulation du produit	55
Part	tie 2 : Renseignements scientifiques	56
13.	Renseignements pharmaceutiques	56
14.	Études cliniques	57
	14.1. Études cliniques par indication	57
16.	Toxicologie non clinique	76
Ren	seignements destinés aux patient·e·s	79

#### Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

#### 1. Indications

#### Lymphome de Hodgkin (LH):

ADCETRIS (brentuximab védotine pour injection) est indiqué pour :

- le traitement de patients atteints de LH de stade IV qui n'a jamais été traité auparavant, en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine;
- le traitement de consolidation après une greffe autologue de cellules souches (GACS) pour les patients atteints de LH présentant un risque accru\* de rechute ou de progression (\* voir 14 Études cliniques);
- le traitement des patients atteints d'un LH après échec d'une GACS ou après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la GACS.

L'efficacité clinique dans un LH en rechute ou réfractaire se fondait sur les taux de réponse prometteurs démontrés dans des essais à groupe unique (voir 14 Études cliniques).

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) exprimant le CD30 ou lymphome T angio-immunoblastique (LTAI) exprimant le CD30 :

ADCETRIS, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), de lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) ou de lymphome T angioimmunoblastique (LTAI) qui n'ont jamais été traités auparavant et dont les tumeurs expriment le CD30 (voir 14 Études cliniques).

#### Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) :

ADCETRIS est indiqué pour le traitement de patients atteints de LAGCs après échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie.

L'efficacité clinique dans un LAGCs en rechute ou réfractaire se fondait sur les taux de réponse prometteurs démontrés dans des essais à groupe unique (voir <u>14 Études cliniques</u>). Aucun avantage de survie n'a été établi.

Lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 :

ADCETRIS est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou de mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 qui ont subi un traitement à action générale antérieur.

#### 1.1. Pédiatrie

**Pédiatrie (< 18 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ADCETRIS dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2. Gériatrie

**Gériatrie** (≥ **65 ans**): Dans l'essai clinique d'ADCETRIS en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD) pour les patients atteints de lymphome de Hodgkin avancé et qui n'a jamais été traité auparavant (étude 5 : ECHELON-1), l'âge avancé constituait un facteur de risque de neutropénie fébrile (*voir* 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

Dans l'essai clinique d'ADCETRIS en association avec le cyclophosphamide [C], la doxorubicine [H] et la prednisone [P] (CHP) pour le traitement des patients atteints d'un lymphome T périphérique (LTP) (ECHELON-2) exprimant le CD30 et qui n'ont jamais été traités auparavant, les patients âgés de 65 ans ou plus ont montré une incidence plus élevée d'effets indésirables de grade III ou supérieur ainsi que d'effets indésirables graves par rapport aux patients plus jeunes. L'âge avancé constituait un facteur de risque de neutropénie fébrile (voir 7 Mises en garde et précautions et 7.1 Populations particulières).

L'innocuité et l'efficacité d'ADCETRIS en monothérapie n'ont pas été établies chez les patients gériatriques atteints d'un LH à risque accru de rechute ou chez les patients gériatriques présentant un LH en rechute ou réfractaire, ou un LAGCs en rechute ou réfractaire. Aucune différence importante n'a été signalée pour l'innocuité et l'efficacité entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes atteints d'un LAGCpc ou de MF exprimant le CD30.

#### 2. Contre-indications

- ADCETRIS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa présentation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- ADCETRIS est contre-indiqué chez les patients recevant de la bléomycine à cause de l'effet de toxicité pulmonaire.
- ADCETRIS est contre-indiqué chez les patients atteints ou ayant été atteints d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) (voir 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux, Leucoencéphalopathie multifocale progressive).

#### 3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Les manifestations indésirables significatives du point de vue clinique et/ou mettant en jeu le pronostic vital incluent :

 l'infection par le virus JC, entraînant une leucoencéphalopathie multifocale progressive et le décès <u>7 Mises en garde et précautions</u>, <u>Système nerveux</u>, Leucoencéphalopathie multifocale progressive);

- le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (*voir* <u>7 Mises en garde et précautions</u>, <u>Appareil cutané</u>);
- les infections graves et opportunistes (voir 7 Mises en garde et précautions, Infections);
- la pancréatite aiguë (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil digestif);
- les complications gastro-intestinales (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil digestif);
- la toxicité pulmonaire (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire).

En plus des manifestations indésirables indiquées ci-dessus, il faut inclure celles qui sont significatives du point de vue clinique et/ou qui mettent en jeu le pronostic vital dans le traitement concomitant par ADCENTRIS, la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD), dont :

la neutropénie fébrile (voir 7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique).

ADCETRIS ne doit être administré que par un professionnel de la santé qualifié et formé à l'utilisation des antinéoplasiques.

#### 4. Posologie et administration

#### 4.1. Considérations posologiques

- ADCETRIS est conçu pour être administré par perfusion intraveineuse et doit être reconstitué et dilué avant l'administration. Le produit ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Ne pas mélanger la solution d'ADCETRIS, ou l'administrer en perfusion, avec d'autres produits médicinaux.

Une modification posologique peut être nécessaire dans les situations suivantes (voir <u>4.2 Posologie</u> recommandée et ajustement posologique pour plus de détails) :

- Neuropathie périphérique
- Neutropénie
- Thrombocytopénie
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique

# 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'ADCETRIS est indiquée au Tableau 1.

Tableau 1 – Posologie recommandée d'ADCETRIS

	Dose		
Indication	recommandée*	Administration	Fréquence et durée
Lymphome de Hodgkin de stade IV qui n'a jamais été traité auparavant	1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg en association avec AVD	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Administrer (avec la prophylaxie par G-CSF, voir 7 Mises en garde et précautions) toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 12 doses ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
Traitement de consolidation du lymphome de Hodgkin	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Commencer le traitement par ADCETRIS dans les 4 à 6 semaines suivant la GACS ou après le rétablissement suivant une GACS. Administrer toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 16 cycles, progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
Lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Administrer toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. En l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable, les patients qui atteignent une maladie stable, ou mieux, devraient continuer ADCETRIS pendant un minimum de 8 cycles et jusqu'à un maximum de 16 cycles. Tout traitement dépassant 16 cycles ne doit être administré qu'avec l'accord du patient et de son professionnel de la santé, après avoir pris en compte les risques associés à un traitement prolongé.

	Dose		
Indication	recommandée*	Administration	Fréquence et durée
Lymphome	1,8 mg/kg	Par voie	Administrer toutes les 3 semaines
anaplasique à grandes	jusqu'à un	intraveineuse	pendant un maximum de 6 ou 8 cycles
cellules systémique,	maximum de	sur 30 minutes	ou jusqu'à progression de la maladie
lymphome T	180 mg en		ou toxicité inacceptable.
périphérique non	association avec		
spécifié exprimant le	CHP		
CD30 ou lymphome T			
angio-			
immunoblastique			
exprimant le CD30			
non traités			
auparavant			
Lymphome de	1,8 mg/kg	Par voie	Administrer toutes les 3 semaines
Hodgkin en rechute	jusqu'à un	intraveineuse	jusqu'à progression de la maladie ou
ou réfractaire	maximum de	sur 30 minutes	toxicité inacceptable.
	180 mg		En l'absence de progression de la
			maladie ou de toxicité inacceptable,
			les patients qui atteignent une
			maladie stable, ou mieux, devraient
			continuer ADCETRIS pendant un
			minimum de 8 cycles et jusqu'à un
			maximum de 16 cycles. Tout
			traitement dépassant 16 cycles ne
			doit être administré qu'avec l'accord
			du patient et de son professionnel de
			la santé, après avoir pris en compte
			les risques associés à un traitement
			prolongé.
Lymphome	1,8 mg/kg	Par voie	Administrer toutes les 3 semaines
anaplasique à grandes	jusqu'à un	intraveineuse	pendant un maximum de 16 cycles ou
cellules primitif	maximum de	sur 30 minutes	jusqu'à progression de la maladie ou
cutané ou mycosis	180 mg	Jul 30 IIIIIules	toxicité inacceptable.
fongoïde exprimant le	100 1118		toxicite illacceptable.
CD30			
CD30			

<sup>\*</sup> La dose pour les patients pesant plus de 100 kg doit être calculée sur la base de 100 kg.

La dose recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique est présentée dans le Tableau 2 (*voir* 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers : Insuffisance hépatique).

Tableau 2 – Dose recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique

Dose recommandée	Degré de l'insuffisance	Dose recommandée
	Insuffisance rénale	•
ADCETRIS + AVD		
1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 2 semaines	Normal Léger (Cl <sub>Cr</sub> > 50 à 80 mL/min) Modéré (Cl <sub>Cr</sub> = 30 à 50 mL/min)	1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 2 semaines
2 semantes	Sévère (Cl <sub>Cr</sub> < 30 mL/min)	Éviter d'utiliser (voir 7 Mises en garde et précautions)
ADCETRIS en monothé	rapie ou ADCETRIS + CHP	·
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines	Normal Léger (Cl <sub>Cr</sub> > 50 à 80 mL/min) Modéré (Cl <sub>Cr</sub> = 30 à 50 mL/min)	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg*toutes les 3 semaines
	Sévère (Cl <sub>Cr</sub> < 30 mL/min)	Éviter d'utiliser (voir 7 Mises en garde et précautions)
	Insuffisance hépatique	·
ADCETRIS + AVD		
1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les	Normal	1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 2 semaines
2 semaines	Léger (Child-Pugh A)	0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg* toutes les 2 semaines
	Modéré (Child-Pugh B) Sévère (Child-Pugh C)	Éviter d'utiliser (voir 7 Mises en garde et précautions)
ADCETRIS en monothé	rapie ou ADCETRIS + CHP	
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les	Normal	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines
3 semaines	Léger (Child-Pugh A)	1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 3 semaines
	Modéré (Child-Pugh B) Sévère (Child-Pugh C)	Éviter d'utiliser (voir 7 Mises en garde et précautions)

<sup>\*</sup> La dose pour les patients pesant plus de 100 kg doit être calculée sur la base de 100 kg.

Cl<sub>Cr</sub> : clairance de la créatinine

Les modifications posologiques recommandées pour les patients atteints de neuropathie périphérique, de neutropénie ou de thrombocytopénie sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Modifications posologiques pour la neuropathie périphérique, la neutropénie et la thrombocytopénie

Dose										
recommandée Sévérité d'ADCETRIS		Modification de la dose								
d ADELTRIS	Neuropathie périphérique									
ADCETRIS + AVD										
1,2 mg/kg	Grade II	Réduire la dose d'ADCETRIS à 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum								
jusqu'à un		de 90 mg* toutes les 2 semaines.								
maximum de	Grade III	Suspendre la dose d'ADCETRIS jusqu'à amélioration aux								
120 mg*, toutes		valeurs de grade II ou inférieur, puis								
les 2 semaines		réduire la dose d'ADCETRIS à 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum								
		de 90 mg* toutes les 2 semaines pour la durée restante du traitement.								
		Si la dose est déjà à 0,9 mg/kg, envisager l'arrêt d'ADCETRIS.								
	Grade IV	Suspendre la dose d'ADCETRIS.								
ADCETRIS + CHP	Grade IV	Suspendre la dose d'ADELTRIS.								
1,8 mg/kg	Grade II	Neuropathie sensorielle : continuer le traitement avec la								
jusqu'à un	0.000	même dose.								
maximum de		Neuropathie motrice : réduire la dose à 1,2 mg/kg, jusqu'à un								
180 mg* toutes		maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.								
les 3 semaines	Grade III	Neuropathie sensorielle : réduire la dose à 1,2 mg/kg, jusqu'à								
		un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.								
		Neuropathie motrice : arrêter le traitement.								
	Grade IV	Neuropathie sensorielle : arrêter le traitement.								
		Neuropathie motrice : arrêter le traitement.								
ADCETRIS en mond										
1,8 mg/kg	Nouvelle ou	Suspendre la dose jusqu'à amélioration aux valeurs de								
jusqu'à un	s'aggravant, grade	référence ou grade I, puis réduire la dose d'ADCETRIS à								
maximum de	II ou III	1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les								
180 mg* toutes	Crada IV	3 semaines pour la durée restante du traitement.								
les 3 semaines	Grade IV	Suspendre le traitement par ADCETRIS.								
ADCETRIS + AVD		Neutropénie								
1,2 mg/kg	Grade III ou IV	Continuer la prophylaxie par facteur stimulant les colonies de								
jusqu'à un	Grade III Od IV	granulocytes (G-CSF).								
maximum de										
120 mg*, toutes	Récurrente de	Envisager un arrêt d'ADCETRIS ou une réduction de dose à								
les 2 semaines	grade IV malgré la	0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg* toutes les								
	prophylaxie par G-CSF	2 semaines.								
ADCETRIS + CHP	L	1								

Dose recommandée d'ADCETRIS	Sévérité	Modification de la dose
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes	Grade III ou IV	Administrer une prophylaxie par G-CSF pour les cycles subséquents pour les patients ne recevant pas de prophylaxie primaire par G-CSF.
les 3 semaines	Récurrente de grade IV malgré la prophylaxie par G-CSF	Envisager un arrêt d'ADCETRIS ou une réduction de dose à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 3 semaines.
ADCETRIS en mond	othérapie	
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes	Grade III ou IV	Suspendre le traitement par ADCETRIS jusqu'à amélioration aux valeurs de grade II ou inférieur. Envisager une prophylaxie par G-CSF pour les cycles subséquents.
les 3 semaines	Récurrente de grade IV malgré la prophylaxie par G-CSF	Envisager un arrêt d'ADCETRIS ou une réduction de dose à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 3 semaines jusqu'à amélioration aux valeurs de grade II ou inférieur pour la durée restante du traitement.
		Thrombocytopénie
Toutes doses confondues	Grade III ou IV	Surveiller étroitement et envisager des transfusions plaquettaires ou un retard de prise de la dose.

<sup>\*</sup> La dose pour les patients pesant plus de 100 kg doit être calculée sur la base de 100 kg.

- Le produit ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 4.3. Reconstitution

Utiliser une méthode aseptique appropriée pour la reconstitution et la préparation des solutions pour perfusion.

- Calculer la dose (mg) et déterminer le nombre de flacons d'ADCETRIS de 50 mg nécessaires. La dose pour des patients pesant plus de 100 kg doit être calculée sur la base de 100 kg.
- Reconstituer chaque flacon de 50 mg d'ADCETRIS avec 10,5 mL d'eau stérile pour injection, USP, pour obtenir une solution à usage unique contenant 5 mg/mL de brentuximab védotine.
- Diriger le jet vers la paroi du flacon et non directement sur le pain ou la poudre.
- Pour dissoudre le produit, exercer des mouvements de rotation délicats. NE PAS SECOUER.
- Examiner la solution reconstituée pour déceler la présence de particules ou de décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore et sans particules visibles.

#### Dilution:

Calculer le volume requis de solution reconstituée d'ADCETRIS à 5 mg/mL nécessaire.

- Extraire ce volume des flacons. La dose pour les patients pesant plus de 100 kg doit être calculée sur la base d'un poids de 100 kg. Ajouter immédiatement la solution reconstituée dans une poche de perfusion contenant un volume minimal de 100 mL pour obtenir une concentration finale entre 0,4 mg/mL et 1,8 mg/mL de brentuximab védotine. ADCETRIS peut être dilué dans une solution à 0,9 % de chlorure de sodium pour injection, une solution à 5 % de dextrose pour injection ou une solution lactée de Ringer pour injection.
- Retourner doucement la poche pour mélanger la solution. ADCETRIS ne contient aucun conservateur bactériostatique.
- Perfuser immédiatement la solution d'ADCETRIS après la dilution ou la conserver entre 2 et 8 °C et l'utiliser dans les 24 heures suivant la reconstitution. NE PAS CONGELER.
- Jeter le volume non utilisé restant dans le flacon.

Ne pas mélanger la solution d'ADCETRIS, ou l'administrer en perfusion, avec d'autres produits médicinaux.

#### 4.4. Administration

Suivre les procédures de manipulation et d'élimination appropriées pour les médicaments anticancéreux.

#### 4.5. Dose oubliée

Administrer la dose oubliée le plus rapidement possible. Les doses subséquentes ne devront pas être administrées avec un écart de moins de 2 semaines pour la polythérapie avec AVD ou moins de 3 semaines pour la monothérapie.

#### 5. Surdose

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage d'ADCETRIS. En cas de surdosage, surveiller de près la survenue de tout signe d'effets indésirables chez le patient, en particulier la neutropénie et administrer un traitement de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

#### 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des médicaments biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ten eur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée, 50 mg	Acide citrique monohydraté, polysorbate 80, citrate de sodium dihydraté et tréhalose dihydraté

ADCETRIS (brentuximab védotine) pour injection se présente dans un flacon à usage unique contenant 50 mg de brentuximab védotine sous forme d'une poudre ou d'un pain blanc à blanc cassé stérile, lyophilisé(e), sans agent de conservation. Avant l'administration, reconstituer le contenu du flacon d'ADCETRIS avec 10,5 mL d'eau stérile pour injection, USP, pour obtenir une solution claire à légèrement opalescente et incolore contenant 5 mg/mL de brentuximab védotine. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 6,6. Les ingrédients non médicinaux sont l'acide citrique monohydraté, le polysorbate 80, le citrate de sodium dihydraté et le tréhalose dihydraté.

#### Description

ADCETRIS (brentuximab védotine) est un conjugué anticorps-médicament (CAM) dirigé contre le CD30 et composé de trois éléments : 1) l'anticorps cAC10, IgG<sub>1</sub> chimérique, spécifique du CD30 humain, 2) la monométhylauristatine E, ou MMAE, agent puissant perturbant les microtubules et 3) un segment de liaison clivable par protéase attachant de façon covalente la MMAE au cAC10. L'activité biologique du brentuximab védotine est le résultat d'un procédé comprenant plusieurs étapes. La liaison du CAM au CD30 sur la surface de la cellule déclenche l'internalisation du complexe CAM-CD30, qui se déplace ensuite dans le compartiment lysosomal. À l'intérieur de la cellule, la MMAE est libérée par clivage protéolytique. La liaison de la MMAE à la tubuline perturbe le réseau des microtubules au sein de la cellule, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire, puis la mort par apoptose de la cellule tumorale exprimant le CD30.

#### 7. Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

#### Généralités

#### Réactions à la perfusion

Des réactions, immédiates ou tardives, à la perfusion ainsi qu'une anaphylaxie ont été signalées. Surveiller étroitement les patients durant et après la perfusion d'ADCETRIS. Les symptômes de la réaction à la perfusion incluent les frissons, la nausée, la toux et la démangeaison dans les 2 jours après l'administration de la dose. Les symptômes d'une réaction sévère incluent la respiration sifflante, la difficulté à respirer, la syncope, l'urticaire, la démangeaison et l'œdème. En cas d'anaphylaxie, arrêter immédiatement et de façon permanente l'administration d'ADCETRIS et administrer le traitement approprié. Si une réaction liée à la perfusion survient, interrompre la perfusion et prendre les mesures médicales appropriées. Les patients ayant présenté une réaction antérieure à la perfusion doivent faire l'objet d'une prémédication avant de subir les perfusions subséquentes. La prémédication peut inclure de l'acétaminophène, un antihistaminique et un corticostéroïde. Dans les études cliniques, les réactions liées à la perfusion ont été signalées plus fréquemment et comme étant plus sévères chez les

patients qui ont présenté des anticorps antimédicament (voir <u>8 Effets indésirables</u>, <u>8.2 Effets indésirables</u> observés au cours des études cliniques et <u>10.4 Immunogénicité</u>).

#### Appareil cardiovasculaire

#### Repolarisation ventriculaire cardiaque

Un raccourcissement de l'intervalle QT a été observé chez les patients CD30+ traités par ADCETRIS. La signification clinique du raccourcissement de l'intervalle QT est inconnue.

#### Système endocrinien et métabolisme

#### <u>Hyperglycémie</u>

L'hyperglycémie a été signalée durant les essais cliniques chez les patients affichant un indice de masse corporel (IMC) élevé, avec ou sans antécédent de diabète sucré. Si une hyperglycémie survient, surveiller le taux de glycémie du patient et lui administrer un traitement antidiabétique si nécessaire.

#### Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été signalé. Les patients présentant une tumeur proliférant rapidement et une charge tumorale élevée peuvent présenter un risque accru de SLT. Les symptômes du SLT incluent la nausée, les vomissements, l'œdème, l'essoufflement, les troubles du rythme cardiaque et l'insuffisance rénale aiguë. Surveiller les patients à risque élevé de près et prendre les mesures prophylactiques ou de traitement, le cas échéant. La prophylaxie et le traitement pour le SLT peuvent inclure l'hydratation, la correction des anomalies électrolytiques et les agents antihyperuricémiques. Une hémodialyse ou une hémofiltration pourrait être nécessaire pour les cas sévères de SLT.

#### **Appareil digestif**

#### Pancréatite aiguë

Une pancréatite aiguë, parfois mortelle, a été signalée chez les patients traités par ADCETRIS. Envisager le diagnostic d'une pancréatite aiguë chez les patients présentant une douleur abdominale nouvelle ou s'aggravant. Suspendre le traitement par ADCETRIS en cas de suspicion de pancréatite aiguë, et y mettre fin si un diagnostic de pancréatite aiguë est confirmé.

### Complications gastro-intestinales (GI)

Des complications gastro-intestinales, y compris l'obstruction intestinale, l'iléus, l'entérocolite, la colite neutropénique, l'érosion, l'ulcère, la perforation et l'hémorragie, certaines ayant entraîné le décès, ont été signalées chez les patients traités par ADCETRIS. Un lymphome accompagné d'une atteinte gastro-intestinale préexistante peut augmenter le risque de perforation. Si de nouveaux symptômes gastro-intestinaux survenaient ou s'aggravaient, y compris une douleur abdominale sévère, procéder rapidement à une évaluation diagnostique et traiter les patients en conséquence.

#### Système sanguin et lymphatique

#### Anémie

Une anémie de grade III ou IV peut survenir avec ADCETRIS. Surveiller les hémogrammes avant chaque dose d'ADCETRIS.

#### Neutropénie et neutropénie fébrile

Une neutropénie sévère prolongée (≥ 1 semaine) et une neutropénie fébrile peuvent survenir avec ADCETRIS. Dans les essais cliniques, la neutropénie, tous grades confondus, est survenue chez la majorité des patients traités par ADCETRIS (voir <u>8 Effets indésirables</u> et <u>8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques</u>). Des cas graves de neutropénie fébrile, parfois mortelle, ont été signalés avec ADCETRIS.

Dans les essais cliniques, une incidence accrue de neutropénie fébrile a été signalée chez les patients traités par ADCETRIS + AVD par rapport aux patients traités par ADCETRIS en monothérapie. Une prophylaxie primaire par facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), en commençant avec le cycle 1, est recommandée pour les patients atteints de LH de stade IV qui reçoivent un traitement par ADCETRIS + AVD et qui n'ont jamais été traités auparavant, et pour les patients atteints de lymphome T périphérique exprimant le CD30 qui ont été traités par ADCETRIS + CHP.

Exercer une surveillance de l'hémogramme avant chaque dose d'ADCETRIS et envisager une surveillance plus fréquente des patients présentant une neutropénie de grade III ou IV. Les patients présentant une neutropénie de grade III ou IV doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pour déceler la présence d'une fièvre. En cas de fièvre, recourir à des facteurs de croissance, retarder la prise de la dose, réduire la dose ou cesser le traitement (voir <u>8 Effets indésirables et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques</u>).

#### **Thrombocytopénie**

Une thrombocytopénie sévère prolongée (≥ 1 semaine) peut survenir avec ADCETRIS. Si une thrombocytopénie de grade III ou IV survient, la surveiller de près et envisager des transfusions plaquettaires ou le report de l'administration.

#### Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

#### <u>Hépatotoxicité</u>

Des cas graves d'hépatotoxicité, parfois mortelle, sont survenus chez les patients sous ADCETRIS. Les cas étaient cohérents avec une lésion hépatocellulaire, y compris les élévations des taux de transaminases et/ou de bilirubine. Les cas sont survenus après la première dose d'ADCETRIS ou après la reprise de l'administration d'ADCETRIS. La présence d'une maladie hépatique préexistante, d'un taux élevé d'enzymes hépatiques au départ et les médicaments concomitants peuvent aussi augmenter le risque. Il faut surveiller les enzymes hépatiques et la bilirubine. Il sera peut-être nécessaire de retarder ou d'ajuster la dose, ou de cesser le traitement par ADCETRIS chez les patients présentant une nouvelle hépatotoxicité, une aggravation ou une récurrence de celle-ci.

#### Insuffisance hépatique

Éviter l'utilisation d'ADCETRIS chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Une réduction de dose est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) (voir <u>4 Posologie et administration</u>). L'exposition à la MMAE se trouve augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. À cause de l'exposition plus élevée à la MMAE, les réactions indésirables de grade III ou supérieur et les décès peuvent être plus fréquents chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère

que chez les patients ayant une fonction hépatique normale (voir <u>4 Posologie et administration</u> et <u>10 Pharmacologie clinique</u>).

#### Système immunitaire

L'efficacité et l'innocuité de l'immunisation par des vaccins vivants atténués ou inactivés, ainsi que l'aptitude à générer une réponse primaire ou anamnestique à ce type d'immunisation, durant ou après le traitement par ADCETRIS, n'ont pas été établies; par conséquent, noter si les patients ne répondent pas à un vaccin. Il faut soupeser les risques et les bienfaits de la vaccination des patients avec des vaccins vivants atténués ou inactivés durant ou après le traitement par ADCETRIS.

#### Infections

Des infections graves et opportunistes telles que la pneumonie, la bactériémie, la sepsie/le choc septique (parfois mortels), le zona, le cytomégalovirus (réactivation), la pneumonie à Pneumocystis jiroveci et les candidoses buccales ont été signalées chez des patients traités par ADCETRIS. Les symptômes de l'infection incluent la fièvre (≥ 38 °C), le mal de gorge, la difficulté à respirer, les plaies douloureuses (ulcères) autour de la bouche et/ou de l'anus ou la douleur lors de la miction. Les patients doivent être étroitement surveillés durant le traitement afin de détecter l'émergence possible d'infections bactériennes, fongiques ou virales.

#### Surveillance et examens de laboratoire

Exercer une surveillance de l'hémogramme avant chaque dose d'ADCETRIS; les patients présentant une neutropénie de grade III ou IV ou ayant une thrombocytopénie doivent être surveillés plus fréquemment. Une prophylaxie primaire par facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) est recommandée, en commençant avec le cycle 1, pour tous les patients recevant ADCETRIS en association avec AVD pour le LH de stade IV qui n'a jamais été traité auparavant.

#### Système nerveux

#### Neuropathie périphérique

Le traitement par ADCETRIS peut causer une neuropathie périphérique qui peut être sensorielle ou motrice. Surveiller les patients présentant des symptômes de neuropathie tels que l'hypoesthésie, l'hyperesthésie, la paresthésie, une gêne, une sensation de brûlure, une douleur neuropathique ou une faiblesse. Les patients présentant une nouvelle neuropathie périphérique ou une aggravation de celleci pourront nécessiter un espacement des doses, une modification posologique ou l'arrêt d'ADCETRIS (voir 4 Posologie et administration).

Dans les essais cliniques portant sur ADCETRIS en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, plus de la moitié des patients traités par ADCETRIS ont présenté une neuropathie (tous grades confondus). La neuropathie périphérique provoquée par ADCETRIS est généralement associée à une exposition cumulative et est souvent réversible une fois que le patient arrête le traitement. La majorité des patients chez qui une neuropathie périphérique est survenue ont montré une amélioration ou une résolution partielle à la fin du traitement ou durant la période de suivi. Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et leur amélioration ou résolution augmentait en fonction de la gravité de la neuropathie (voir 8 Effets indésirables et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

L'essai d'ADCETRIS en association avec AVD pour un LH qui n'a jamais été traité auparavant excluait les patients présentant une forme quelconque de neuropathie au départ, notamment une neuropathie asymptomatique de grade I. Un examen minutieux des bienfaits et des risques doit être fait, notamment d'autres traitements, avant d'utiliser ADCETRIS en association avec AVD chez les patients atteints de LH de stade IV qui n'a jamais été traité auparavant, et présentant une neuropathie préexistante.

#### Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Une infection par le virus JC (VJC), entraînant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) et la mort, est survenue chez des patients traités par ADCETRIS. D'autres facteurs contributifs peuvent comprendre des traitements antérieurs et une maladie sous-jacente qui pourraient causer l'immunosuppression.

Surveiller étroitement les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou psychiatriques de LMP ou si ceux-ci s'aggravent. Les premiers symptômes sont survenus à différents moments après le début du traitement par ADCETRIS; certains cas survenant dans les 3 mois de l'exposition initiale. Suspendre la dose d'ADCETRIS pour tout cas de LMP soupçonné et effectuer une consultation en neurologie afin d'évaluer la LMP; la consultation inclut une imagerie par résonnance magnétique cérébrale et une analyse du liquide céphalorachidien ou bien une biopsie cérébrale à la recherche du VJC. Cesser le traitement par ADCETRIS si un diagnostic de LMP est confirmé.

#### Fonction rénale

#### Insuffisance rénale

Éviter d'utiliser ADCETRIS chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère [clairance de la créatinine ( $Cl_{Cr}$ ) < 30 mL/min]. L'exposition à la MMAE se trouve augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. À cause de l'exposition plus élevée à la MMAE, les réactions indésirables de grade III ou supérieur peuvent être plus fréquentes chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère que chez les patients présentant une fonction rénale normale (*voir* 4 Posologie et administration *et* 10 Pharmacologie clinique).

#### Santé reproductive

#### Fertilité

On ne sait pas si ADCETRIS influe sur la spermatogenèse humaine. Dans les études non cliniques, le brentuximab védotine a entraîné une toxicité testiculaire qui s'est partiellement résolue 16 semaines après la prise de la dernière dose. Par conséquent, à cause de ce risque, on conseille aux hommes de ne pas féconder leur partenaire lorsqu'ils sont sous traitement par ADCETRIS. Les hommes en âge de procréer doivent utiliser une méthode appropriée de contraception barrière tout au long du traitement par ADCETRIS et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement (voir Toxicité pour la reproduction et le développement : Diminution de la fertilité).

#### Appareil respiratoire

Des cas de toxicité pulmonaire, notamment de pneumonite, d'infiltrations interstitielles et de syndrome de détresse respiratoire aiguë, certains ayant entraîné le décès, ont été signalés chez les patients traités par ADCETRIS, soit en monothérapie soit en association avec la bléomycine. L'utilisation concomitante d'ADCETRIS et de bléomycine est contre-indiquée. Les patients ont généralement signalé

une toux et une dyspnée. On pouvait observer sur les radiographies et les tomodensitométries pulmonaires une infiltration interstitielle et/ou une inflammation. Si de nouveaux symptômes pulmonaires survenaient ou s'aggravaient, effectuer une évaluation diagnostique rapide et traiter les patients en conséquence. Envisager de suspendre le traitement par ADCETRIS durant l'évaluation et jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent.

## Appareil cutané

Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) (parfois mortels) ont été signalés avec ADCETRIS. Les symptômes du SSJ et de la NET incluent la douleur cutanée généralisée inexpliquée, les cloques sur la peau et les muqueuses, l'urticaire, le gonflement de la langue, l'éruption cutanée rouge ou pourpre qui s'étend ou la desquamation inexpliquée. En cas de SSJ ou de NET, arrêter ADCETRIS et administrer le traitement approprié.

#### 7.1. Populations particulières

#### 7.1.1. Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée avec ADCETRIS chez les femmes enceintes. Cependant, en se basant sur son mode d'action et les résultats obtenus chez les animaux, ADCETRIS peut avoir un effet néfaste sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans les études sur la reproduction chez l'animal, le brentuximab védotine a causé des toxicités embryofœtales, notamment l'augmentation de la résorption précoce, la perte postimplantation, la diminution du nombre de fœtus vivants et les malformations externes (p. ex. hernies ombilicales et rotation incomplète des membres postérieurs) à des taux d'exposition maternelle semblables à ceux associés à la dose recommandée chez l'humain. Il a été démontré dans cette étude que le brentuximab védotine et la MMAE traversent le placenta (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

Les femmes aptes à procréer doivent prendre des précautions afin d'éviter une grossesse et utiliser au moins deux méthodes de contraception durant la prise d'ADCETRIS et pendant six mois après la fin du traitement. Si la patiente devient enceinte, il faut qu'elle en informe immédiatement le médecin. ADCETRIS ne doit être administré aux femmes enceintes que si les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Si ce médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte durant la prise du médicament, elle doit être avertie du danger potentiel encouru par le fœtus.

Voir le point *Fertilité* sous <u>7 Mises en garde et précautions</u>, <u>Santé reproductive</u>, pour connaître les conseils donnés aux femmes dont le partenaire masculin est traité par ADCETRIS.

#### 7.1.2. Allaitement

On ne sait pas si le brentuximab védotine est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments le sont et qu'avec ADCETRIS il peut exister un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il faut décider si la mère doit cesser d'allaiter ou de prendre le médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

#### 7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans): Les essais cliniques d'ADCETRIS n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients pédiatriques pour déterminer si leur réponse diffère de celle des patients adultes (voir 10 Pharmacologie clinique). D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ADCETRIS dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans): Dans l'essai clinique d'ADCETRIS en association avec AVD pour les patients atteints de LH avancé (étude 5, ECHELON-1), 9 % des patients traités par ADCETRIS étaient âgés de 65 ans ou plus. L'âge avancé constituait un facteur de risque de neutropénie fébrile, survenant chez 39 % des patients âgés de 65 ans et plus contre 17 % chez les patients de moins de 65 ans qui recevaient ADCETRIS + AVD (voir 8 Effets indésirables, Lymphome de Hodgkin avancé qui n'a jamais été traité auparavant, étude 5 : ECHELON-1).

Dans un essai clinique sur ADCETRIS en association avec CHP en tant que traitement de patients atteints d'un lymphome T périphérique exprimant le CD30 (étude 6 : ECHELON-2) et qui n'ont jamais été traités auparavant, 31 % des patients traités par ADCETRIS + CHP étaient âgés de 65 ans ou plus. Parmi les patients âgés de 65 ans et plus, 29 % ont présenté une neutropénie fébrile, 74 % ont présenté des effets indésirables de grade III ou supérieur et 49 % ont eu des effets indésirables graves. Parmi les patients âgés de moins de 65 ans, 14 % ont présenté une neutropénie fébrile, 62 % ont présenté des effets indésirables de grade III ou supérieur, et 34 % ont eu des effets indésirables graves [voir 14.1 Études cliniques par indication, Lymphome de Hodgkin (LH)].

L'innocuité et l'efficacité d'ADCETRIS en monothérapie n'ont pas été établies chez les patients gériatriques atteints d'un LH à risque accru de rechute ou chez les patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire ou d'un LAGCs en rechute ou réfractaire (études 3, 1 et étude 2, respectivement). Les essais cliniques portant sur ADCETRIS pour ces indications n'ont inclus que 17 patients gériatriques; ce nombre n'est pas suffisant pour déterminer si leur réponse diffère de celle des patients plus jeunes. Dans l'essai clinique portant sur ADCETRIS pour le LAGCpc ou le MF exprimant le CD30 (études 4 : ALCANZA), 42 % des patients traités par ADCETRIS étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence importante concernant l'innocuité ou l'efficacité n'a été signalée entre ces patients et les patients plus jeunes (voir 14.1 Études cliniques par indication, Lymphome T).

#### 8. Effets indésirables

#### 8.1. Aperçu des effets indésirables

Sur l'ensemble des études, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %), sans égard à la relation causale, ont été la neutropénie, l'anémie, la leucopénie, la neuropathie périphérique sensorielle, la nausée, l'infection des voies respiratoires supérieures, la fatigue, la constipation, la thrombocytopénie, la diarrhée, la pyrexie, les vomissements, l'alopécie, la lymphopénie, la neuropathie périphérique, l'éruption cutanée, la neuropathie périphérique motrice, la perte de poids, la douleur abdominale, la toux et la stomatite.

#### 8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

#### Lymphome de Hodgkin (LH) avancé qui n'a jamais été traité auparavant (étude 5 : ECHELON-1)

ADCETRIS en association avec AVD a été évalué pour le traitement de patients atteints de HL de stade III ou IV, qui n'a jamais été traité auparavant, dans un essai clinique multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire comprenant 1334 patients. Les patients ont reçu de façon aléatoire jusqu'à 6 cycles d'ADCETRIS + AVD ou ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le schéma posologique de départ recommandé d'ADCETRIS était de 1,2 mg/kg par voie intraveineuse sur 30 minutes, administré environ 1 heure après avoir fini l'administration du traitement par AVD. Un total de 1321 patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (662 ADCETRIS + AVD, 659 ABVD). Le nombre médian de cycles de traitement dans chaque groupe était de 6 (min.-max., 1 à 6) (voir 14 Études cliniques).

Neuf patients du groupe ADCETRIS + AVD et 13 patients du groupe ABVD sont décédés dans les 30 jours qui ont suivi le dernier traitement de l'étude. Sur les 9 décès survenus au cours de l'étude parmi les patients traités par ADCETRIS + AVD, 8 ont été jugés liés au traitement et parmi ces derniers, 7 décès ont été associés à une neutropénie; aucun de ces patients n'avait reçu de prophylaxie primaire par G-CSF avant l'apparition de la neutropénie. Sur les 13 décès survenus au cours de l'étude parmi les patients traités par ABVD, 11 ont été associés à des événements pulmonaires, et 6 des 7 décès jugés liés au traitement ont été associés à une pneumonie ou à une pneumonite.

Les effets indésirables ayant entraîné un report de la dose d'un ou de plusieurs des médicaments chez plus de 5 % des patients recevant ADCETRIS + AVD ont été la neutropénie (21 %) et la neutropénie fébrile (8 %) (voir <u>4 Posologie et administration</u>). Les effets indésirables ont conduit à l'arrêt d'un ou de plusieurs des médicaments chez 13 % des patients traités par ADCETRIS + AVD. Ceux qui sont survenus chez  $\geq$  1 % des patients du groupe ADCETRIS + AVD étaient la neuropathie périphérique sensorielle (3 % des patients), la neuropathie périphérique et la neuropathie périphérique motrice (2 % dans chaque cas) et la neutropénie fébrile (1 %). Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt d'un ou de plusieurs des médicaments chez  $\geq$  1 % des patients du groupe ABVD étaient la dyspnée (4 %), la toxicité pulmonaire, la toux et la diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (2 % dans chaque cas) et la pneumonite (1 %).

Dans cette étude, 67 % (n = 443) des patients traités par ADCETRIS + AVD ont présenté une neuropathie, tous grades confondus, en comparaison avec 43 % (n = 286) des patients traités par ABVD. Pour les patients traités par ADCETRIS + AVD, le temps médian écoulé jusqu'à l'apparition des symptômes, tous grades confondus, était de 8 semaines (min.-max., 0 à 29), de 14 semaines pour le grade II (min.-max., 0 à 29). Le temps médian écoulé entre l'apparition des symptômes ou leur atténuation, tous grades confondus, était de 10 semaines (min.-max., 0 à 139), de 12 semaines pour le grade II (min.-max., 0 à 123) et de 17 semaines pour le grade III (min.-max., 0 à 139). Au moment de l'analyse principale (suivi médian de 24,6 mois), 43 % des patients ayant présenté une neuropathie périphérique ont connu une résolution complète, 24 % ont connu une amélioration (une réduction de la sévérité d'un grade ou plus par rapport au pire grade) et 33 % n'ont connu aucune amélioration au moment de leur dernière

évaluation. Parmi les 443 patients ayant rapporté une neuropathie, tous grades confondus, 251 avaient une neuropathie résiduelle au moment de leur dernière évaluation.

Des effets indésirables graves, sans égard à la relation causale, ont été rapportés chez 43 % des patients traités par ADCETRIS + AVD en comparaison avec 27 % des patients traités par ABVD. Les effets indésirables graves survenus le plus fréquemment à la suite du traitement par ADCETRIS + AVD (≥ 2 % des patients) étaient la neutropénie fébrile (17 %), la pyrexie (7 %), la neutropénie et la pneumonie (3 % dans chaque cas) et la douleur abdominale, la sepsie, la constipation, la diarrhée, l'embolie pulmonaire, les vomissements et la déshydratation (2 % dans chaque cas).

Des réactions à la perfusion ont été signalées chez 57 patients (9 %) dans le groupe ADCETRIS + AVD et chez 100 patients (15 %) dans le groupe ABVD. Des événements de grade III ont été signalés chez 3 des 57 patients traités par ADCETRIS + AVD qui ont présenté des réactions à la perfusion. L'effet indésirable le plus fréquent ( $\geq 2$  %) associé aux réactions à la perfusion a été la nausée (2 %).

Tableau 5 – Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients traités par ADCETRIS + AVD dans l'étude 5 (ECHELON-1)

retade 3 (zerrezen 1)	ADCET	'RIS + A\	/D	A	ABVD	
	Tota	l n = 662	2	Tota	ıl n = 659	9
	% de	patient	S	% de	patient	:S
	Tous			Tous		
	grades	Grade	Grade	grades	Grade	Grade
Effet indésirable	confondus	III	IV	confondus	III	IV
Affections hématologiques et du système						
lymphatique						
Anémie <sup>1</sup>	98	11	< 1	92	6	< 1
Neutropénie¹	91	20	62	89	31	42
Neutropénie fébrile <sup>2</sup>	19	13	6	8	6	2
Affections gastro-intestinales						
Constipation	42	2	-	37	< 1	<1
Vomissements	33	3	-	28	1	-
Diarrhée	27	3	< 1	18	< 1	-
Stomatite	21	2	-	16	< 1	-
Douleur abdominale	21	3	-	10	< 1	-
Douleur abdominale haute	10	< 1	-	5	-	-
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique sensorielle	65	10	< 1	41	2	-
Neuropathie périphérique motrice	11	2	-	4	< 1	-
Troubles généraux et anomalies au site						
d'administration						
Pyrexie	27	3	< 1	22	2	-
Affections musculo-squelettiques et du tissu						
conjonctif						
Douleur osseuse	19	< 1	-	10	< 1	-
Dorsalgie	13	< 1	-	7	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et						
médiastinales						

	ADCET	ADCETRIS + AVD		ABVD		
	Tota	Total n = 662 Total n = 6		ıl n = 659	59	
	% de patients % de patie			patient	its	
	Tous			Tous		
	grades	Grade	Grade	grades	Grade	Grade
Effet indésirable	confondus	Ш	IV	confondus	Ш	IV
Dyspnée	12	1	-	19	2	-
Examens de laboratoire						
Perte de poids	22	< 1	-	6	< 1	-
Augmentation de l'alanine aminotransférase	10	3	-	4	< 1	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	18	< 1	-	12	< 1	-
Affections psychiatriques						
Insomnie	19	< 1	_	12	< 1	-

<sup>1.</sup> Tirées des valeurs de laboratoire et des données sur les effets indésirables; les données sont incluses pour leur intérêt clinique, sans tenir compte des taux entre les groupes.

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine

AVD: doxorubicine, vinblastine et dacarbazine

Les événements ont été classés d'après la version 4.03 des critères CTCAE du NCI.

Les taux d'événements énumérés sont ceux montrant une différence ≥ 5 % entre les groupes de traitement.

Lors de l'analyse du suivi réalisée 6 ans après le traitement (suivi médian de 65,7 mois), 72 % (n = 318) des patients qui avaient présenté une neuropathie périphérique ont connu une rémission complète, 14 % (n = 61) ont connu une amélioration partielle, et 14 % (n = 64) n'ont connu aucune amélioration. La neuropathie périphérique était de grade I chez 16 % (n = 71) des patients, de grade II chez 9 % (n = 38) des patients, de grade III chez 3 % (n = 15) des patients et de grade IV chez < 1 % (n = 1) des patients.

#### Essai de consolidation pour le lymphome de Hodgkin LH (étude 3 : AETHERA)

ADCETRIS a été étudié chez 329 patients atteints de LH à risque accru de rechute ou de progression après une GACS dans un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, en double insu et contrôlé par placebo dans lequel le schéma posologique de départ recommandé était de 1,8 mg/kg d'ADCETRIS par voie intraveineuse, administré sur 30 minutes, toutes les 3 semaines ou le placebo, pendant un maximum de 16 cycles. Parmi les 329 patients inscrits, 327 (167 pour ADCETRIS et 160 pour le placebo) ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude. Dans le groupe du traitement par ADCETRIS, la durée médiane du traitement était de 48 semaines (min.-max., 3 à 60 semaines); la durée moyenne du traitement était de 38 semaines. Dans le groupe du placebo, la durée médiane du traitement était de 47 semaines (min.-max., 3 à 62 semaines); la durée moyenne du traitement était de 34 semaines. Le nombre médian de cycles de traitement dans chaque groupe de l'étude était de 15 cycles (min.-max., 1 à 16), et 80 patients (48 %) du groupe de traitement par ADCETRIS ont reçu 16 cycles (voir 14 Études cliniques).

<sup>2.</sup> Dans un sous-ensemble de 83 patients ayant aussi reçu une prophylaxie primaire par facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), le taux de neutropénie fébrile était de 11 %.

Dans cette étude portant sur le traitement de consolidation du LH, 67 % des patients traités par ADCETRIS ont présenté une neuropathie (tous grades confondus). Le temps médian écoulé jusqu'à la première apparition des symptômes, tous grades confondus, était de 14 semaines (min.-max., 0,1 à 47), de 27 semaines (min.-max., 0,4 à 52) pour le grade II et de 34 semaines (min.-max., 7 à 106) pour le grade III. Le temps médian entre l'apparition des symptômes et leur résolution ou atténuation, tous grades confondus, était de 23 semaines (min.-max., 0,1 à 138), de 24 semaines (min.-max., 1 à 108) pour le grade II et de 25 semaines (min.-max., 2 à 98) pour le grade III. Parmi les patients ayant rapporté une neuropathie, 59 % ont vu une résolution complète, 26 % ont vu une amélioration partielle, et 15 % n'ont vu aucune amélioration au moment de leur dernière évaluation. Parmi les patients ayant rapporté une neuropathie, 41 % avaient une neuropathie résiduelle au moment de leur dernière évaluation [grade I (28 %), grade II (10 %), grade III (4 %)].

Dans le groupe traité par ADCETRIS, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %), sans égard à la relation causale, ont été la neutropénie, la neuropathie périphérique sensorielle, la thrombocytopénie, l'anémie, l'infection des voies respiratoires supérieures, la fatigue, la neuropathie périphérique motrice, la nausée, la toux et la diarrhée. Des effets indésirables graves, sans égard à la relation causale, ont été rapportés chez 25 % des patients sous ADCETRIS. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les suivants : pneumonie (4 %), pyrexie (4 %), vomissements (3 %), nausée (2 %), hépatotoxicité (2 %) et neuropathie périphérique sensorielle (2 %).

Un patient du groupe ADCETRIS est décédé dans les 30 jours qui ont suivi le dernier traitement de l'étude en raison d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié au traitement et associé à une pneumonite.

Les effets indésirables qui ont entraîné un report de l'administration de la dose chez plus de 5 % des patients traités par ADCETRIS étaient la neutropénie (22 %), la neuropathie périphérique sensorielle (16 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (6 %) et la neuropathie périphérique motrice (6 %). Les effets indésirables ont conduit 32 % des patients traités par ADCETRIS à arrêter le traitement. Les effets indésirables qui ont mené à l'arrêt du traitement chez 2 patients ou plus étaient la neuropathie périphérique sensorielle (14 %), la neuropathie périphérique motrice (7 %), le syndrome de détresse respiratoire aiguë (1 %), la paresthésie (1 %) et les vomissements (1 %).

Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 25 patients (15 %) dans le groupe des patients traités par ADCETRIS et chez 3 patients (2 %) dans le groupe de traitement par placebo. Des événements de grade III ont été signalés chez 3 des 25 patients traités par ADCETRIS ayant eu des réactions liées à la perfusion. Aucune réaction liée à la perfusion de grade IV n'a été rapportée. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) associés aux réactions liées à la perfusion chez les patients traités par ADCETRIS étaient les suivants : nausée (4 %), frissons (4 %), dyspnée (2 %), céphalée (2 %), prurit (2 %), éruption cutanée (2 %), douleur dorsale (2 %) et vomissements (2 %).

Le Tableau 6 présente les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients dans le groupe de traitement par ADCETRIS et à un taux plus élevé que dans le groupe du placebo, sans égard à la relation causale, d'après la version 4.0 des critères CTCAE du NCI.

Tableau 6 – Effets indésirables les plus fréquents survenus chez ≥ 5 % des patients et à un taux plus élevé dans le groupe de traitement par ADCETRIS, dans l'étude 3 : AETHERA

eleve dans le groupe de traitement par ADCETRIS, dans l'étude 3 : AETHERA  ADCETRIS Placebo								
		tal N = 167	,	Total N = 160				
		b) de patie			de patie			
	Tous	Grade III	Grade	Tous	Grade	Grade IV		
Effet indésirable	grades	Grade III	IV	grades	III	Grade IV		
Erret maesmasie	confondus			confondus				
Affections hématologiques et du	148 (89)	51 (31)	20 (12)	89 (56)	14 (9)	10 (6)		
système lymphatique	110 (03)	31 (31)	20 (12)	05 (50)	11(3)	10 (0)		
Neutropénie <sup>a</sup>	130 (78)	50 (30)	15 (9)	55 (34)	10 (6)	7 (4)		
Thrombocytopénie <sup>a</sup>	68 (41)	4 (2)	7 (4)	32 (20)	5 (3)	3 (2)		
Anémie <sup>a</sup>	45 (27)	7 (4)	-	31 (19)	3 (2)	J (2)		
Leucopénie	9 (5)	6 (4)	_	3 (2)	1(1)	_		
Affections du système nerveux	116 (69)	25 (15)	_	48 (30)	5 (3)	_		
Neuropathie périphérique sensorielle	94 (56)	17 (10)	_	25 (16)	2 (1)	_		
Neuropathie périphérique motrice	38 (23)	10 (6)	_	3 (2)	1(1)	_		
Céphalée	19 (11)	3 (2)	_	13 (8)	1(1)	_		
Paresthésie	16 (10)	3 (2)	_	2 (1)	- (-)	_		
Infections et infestations	100 (60)	10 (6)	1 (1)	80 (50)	8 (5)	_		
Infection des voies respiratoires	44 (26)	-	- (-)	37 (23)	2 (1)	_		
supérieures	44 (20)			37 (23)	2 (1)			
Zona	12 (7)	1 (1)	_	4 (3)	2 (1)	_		
Bronchite	10 (6)	_ (_)	_	10 (6)	_ (1)	_		
Pneumonie	9 (5)	4 (2)	1 (1)	4 (3)	4 (3)	_		
Pharyngite	8 (5)	- (2)	- (-)	4 (3)	-	_		
Affections gastro-intestinales	91 (54)	16 (10)	1 (1)	50 (31)	4 (3)	_		
Nausée	36 (22)	5 (3)	- (-)	12 (8)	- (J)	_		
Diarrhée	33 (20)	3 (2)	_	16 (10)	1 (1)	_		
Vomissements	27 (16)	4 (2)	_	11 (7)	_ (_)	_		
Douleur abdominale	23 (14)	3 (2)	_	5 (3)	_	_		
Constipation	21 (13)	4 (2)	_	5 (3)	_	_		
Dyspepsie	11 (7)	- (2)	_	6 (4)	_	_		
Troubles généraux et anomalies au site	80 (48)	8 (5)	_	66 (41)	5 (3)	_		
d'administration	00 (10)	0 (3)		00 (12)	3 (3)			
Fatigue	40 (24)	3 (2)	_	29 (18)	4 (3)	_		
Pyrexie	31 (19)	3 (2)	_	25 (16)	-	_		
Frissons	17 (10)	-	_	8 (5)	_	_		
Asthénie	13 (8)	1 (1)	_	7 (4)	1 (1)	_		
Douleur	9 (5)	(_/	_	5 (3)	- (-)	_		
Affections musculo-squelettiques et du	75 (45)	2 (1)	_	50 (31)	2 (1)	_		
tissu conjonctif		- (-,		( /	_ (=)			
Arthralgie	30 (18)	1 (1)	_	15 (9)	_	_		
Spasmes musculaires	18 (11)	_ (-)	_	9 (6)	_	_		
Myalgie	18 (11)	1 (1)	_	6 (4)	_	_		
Douleur aux extrémités	11 (7)	_ (-,	_	8 (5)	_	_		
Faiblesse musculaire	8 (5)	_	_	1 (1)	_	_		

	, A	ADCETRIS		ı	Placebo	
	Total N = 167			Total N = 160		
	n (%	) de patier	nts	n (%) de patients		
	Tous	Grade III	Grade	Tous	Grade	<b>Grade IV</b>
Effet indésirable	grades		IV	grades	III	
	confondus			confondus		
Affections respiratoires, thoraciques et	67 (40)	4 (2)	2 (1)	53 (33)	1 (1)	1 (1)
médiastinales						
Toux	35 (21)	-	-	26 (16)	-	-
Dyspnée	21 (13)	-	-	10 (6)	-	1 (1)
Affections de la peau et du tissu sous-	62 (37)	2 (1)	-	61 (38)	-	-
cutané						
Prurit	20 (12)	1 (1)	-	12 (8)	-	-
Éruption cutanée	13 (8)	1 (1)	-	5 (3)	-	-
Sécheresse cutanée	10 (6)	-	-	7 (4)	-	-
Examens de laboratoire	45 (27)	8 (5)	1 (1)	31 (19)	6 (4)	-
Perte de poids	32 (19)	1 (1)	-	9 (6)	-	-
Troubles du métabolisme et de la	40 (24)	10 (6)	1 (1)	20 (13)	4 (3)	1 (1)
nutrition						
Diminution de l'appétit	20 (12)	1 (1)	-	9 (6)	-	-
Hypokaliémie	10 (6)	5 (3)	-	6 (4)	2 (1)	1 (1)
Affections psychiatriques	34 (20)	-	1 (1)	22 (14)	2 (1)	1 (1)
Insomnie	14 (8)	-	-	5 (3)	-	-
Affections vasculaires	28 (17)	2 (1)	1 (1)	18 (11)	2 (1)	-
Hypotension	10 (6)	2 (1)	-	4 (3)	1 (1)	-
Affections cardiaques	18 (11)	3 (2)	1 (1)	12 (8)	1 (1)	-
Tachycardie sinusale	10 (6)	1 (1)	-	3 (2)	-	-

a. Inclut les effets indésirables et les résultats anormaux aux examens de laboratoire. Les événements ont été classés d'après la version 4.0 des critères CTCAE du NCI.

#### Essai sur le lymphome de Hodgkin (LH) en rechute/réfractaire (étude 1)

ADCETRIS a été étudié chez 102 patients atteints de LH (étude 1) dans un essai de phase II à groupe unique, dans lesquels le schéma posologique de départ recommandé était de 1,8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles. La durée médiane du traitement était de 27 semaines (min.-max., 3 à 56 semaines) (voir 14 Études cliniques).

Dans l'étude 1, les effets indésirables liés au traitement, survenus chez ≥ 20 % des patients atteints de LH, étaient : la leucopénie (61 %), la neutropénie (54 %), la neuropathie périphérique sensorielle (52 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (47 %), la fatigue (46 %), la nausée (42 %), la diarrhée (36 %), l'anémie (33 %), la pyrexie (29 %), la thrombocytopénie (28 %), la lymphopénie (24 %), les vomissements (22 %) et la toux (21 %). Les effets indésirables de grade III liés au traitement survenus chez plus de 2 % des patients incluaient la neutropénie (15 %), la neuropathie périphérique sensorielle (9 %), l'anémie (8 %), la thrombocytopénie (7 %), la lymphopénie (7 %), la leucopénie (6 %), la neuropathie périphérique motrice (4 %) et l'hyperglycémie (4 %). Les effets indésirables de grade IV liés au traitement incluaient la neutropénie (6 %), la thrombocytopénie (2 %), l'anémie (2 %), la douleur abdominale (1 %) et la lymphopénie (1 %).

Les effets indésirables graves, sans égard à la relation causale, ont été rapportés chez 25 (25 %) des patients recevant ADCETRIS. Les effets indésirables graves présentés par au moins 2 patients atteints de LH étaient la douleur abdominale, l'embolie pulmonaire, la polyneuropathie démyélinisante, la pneumonite, le pneumothorax, la pyélonéphrite et la pyrexie.

Une neuropathie périphérique est survenue chez 55 % des patients. Le temps médian écoulé jusqu'à la première apparition des symptômes, tous grades confondus, était de 12 semaines (min.-max., 0,1 à 41), de 27 semaines (min.-max., 0,1 à 52) pour le grade II et de 38 semaines (min.-max., 24 à 57) pour le grade III. Le temps médian écoulé entre l'apparition des symptômes et leur résolution ou atténuation, tous grades confondus, était de 20 semaines (min.-max., 1 à 107), de 22 semaines (min.-max., 1 à 94) pour le grade II et de 15 semaines (min.-max., 2 à 59) pour le grade III. Parmi les patients ayant rapporté une neuropathie, 61 % ont connu une résolution complète, 25 %, une amélioration partielle, et 14 % n'ont vu aucune amélioration. Parmi les patients ayant rapporté une neuropathie, 39 % avaient une neuropathie résiduelle au moment de la dernière évaluation [grade I (27 %), grade II (13 %)].

Les effets indésirables ayant conduit à des réductions de dose chez au moins 2 patients atteints de LH incluaient la neuropathie périphérique sensorielle (10 %). Les effets indésirables qui ont entraîné un report de l'administration de la dose chez au moins 2 patients atteints de LH incluaient la neutropénie (16 %), la neuropathie périphérique sensorielle (13 %), la thrombocytopénie (4 %), l'infection des voies respiratoires supérieures, l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase, le zona, la grippe, la lymphadénopathie et la pyélonéphrite (2 %). Les effets indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement chez au moins 2 patients atteints de LH étaient la neuropathie périphérique sensorielle (6 %), la neuropathie périphérique motrice (3 %) et la maladie de Hodgkin récurrente (2 %).

Un patient traité par ADCETRIS est décédé 40 jours après le dernier traitement de l'étude à la suite d'un SDRA considéré sans lien avec le traitement et après un épisode antérieur de pancréatite aiguë en lien avec le traitement; un autre patient traité par ADCETRIS est décédé 706 jours après le dernier traitement de l'étude à la suite d'un syndrome myélodysplasique jugé comme lié au traitement.

Des réactions de grade I ou II liées à la perfusion ont été signalées chez 12 patients atteints de LH (12 %). Les effets indésirables qui étaient associés aux réactions liées à la perfusion chez les patients atteints de LH dans l'étude 1 étaient les frissons (5 %), la nausée (4 %), la dyspnée (4 %), le prurit (4 %), la toux (3 %), l'érythème (2 %), les bouffées vasomotrices (2 %), la sensation de constriction du pharynx (2 %) et, chez 1 patient dans chaque cas, les étourdissements, la pyrexie, l'éruption cutanée, les vomissements, la douleur dorsale, la dyspepsie, la dysphagie, l'hypoesthésie faciale, la douleur oropharyngée et l'urticaire.

Tableau 7 – Effets indésirables fréquemment rapportés (chez ≥ 5 % des patients dans l'étude 1)

	LH Total N = 102 n (%) de patients					
Classification par système et organe Terme privilégié	Tous grades Grade III Grade IV					
Affections hématologiques et du système lymphatique <sup>a</sup>	41 (40)					
Leucopénie Neutropénie	62 (61) 55 (54)	6 (6) 15 (15)	- 6 (6)			

		LH	
		Total N = 102 n (%) de patients	
Classification par système et	Tous grades		
organe	confondus	Grade III	Grade IV
Terme privilégié		- (-)	- (-)
Anémie	34 (33)	8 (8)	2 (2)
Thrombocytopénie	29 (28)	7 (7)	2 (2)
Lymphopénie	24 (24)	7 (7)	1 (1)
Lymphadénopathie	11 (11)	-	-
Affections du système nerveux	66 (65)		
Neuropathie périphérique	53 (52)	9 (9)	-
sensorielle <sup>b</sup>			
Céphalée	19 (19)	-	-
Neuropathie périphérique	16 (16)	4 (4)	-
motrice <sup>c</sup>			
Étourdissements	11 (11)	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	72 (71)		
Fatigue	47 (46)	2 (2)	-
Pyrexie	30 (29)	2 (2)	-
Frissons	13 (13)	-	-
Douleur	7 (7)	-	-
Affections gastro-intestinales	77 (75)		
Nausée	43 (42)	-	-
Diarrhée	37 (36)	1 (1)	-
Vomissements	22 (22)	-	-
Douleur abdominale	17 (17)	1 (1)	1 (1)
Constipation	16 (16)	-	-
Dyspepsie	5 (5)	-	-
Douleur abdominale haute	6 (6)	1 (1)	-
Infections et infestations	65 (64)		
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>d</sup>	48 (47)	-	-
Bronchite	a (a)	_	_
Infections des voies urinaires	9 (9) 6 (6)	1 (1)	_
Zona	6 (6) 7 (7)	1 (1)	-
Affections respiratoires,	7 (7)		_
thoraciques et médiastinales	56 (55)		
Toux	21 (21)	_	_
Dyspnée	13 (13)	1 (1)	_
Douleur oropharyngée	11 (11)	- (-/	-
Toux productive	6 (6)	_	_
Congestion nasale	6 (6)		_

		LH Total N = 102 n (%) de patients	Total N = 102			
Classification par système et organe Terme privilégié	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV			
Affections de la peau et du tissu	64 (63)					
sous-cutané	04 (03)					
Éruption cutanée	14 (14)	-	-			
Prurit	16 (16)	-	-			
Alopécie	13 (13)	-	-			
Sueurs nocturnes	12 (12)	-	-			
Hyperhidrose	6 (6)		<u> </u> -			
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	63 (62)					
Myalgie	17 (17)	-	-			
Arthralgie	19 (19)	-	-			
Dorsalgie	14 (14)	-	-			
Douleur aux extrémités	10 (10)	-	-			
Spasmes musculaires	9 (9)	-	-			
Douleur cervicale	6 (6)	-	-			
Douleur osseuse	8 (8)	1 (1)	-			
Douleur musculo-squelettique	5 (5)	-	-			
Affections psychiatriques	27 (26)					
Insomnie	14 (14)	-	-			
Anxiété	11 (11)	2 (2)	-			
Dépression	8 (8)	-	-			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	23 (23)					
Diminution de l'appétit	11 (11)	-	-			
Hyperglycémie	6 (6)	4 (4)	-			
Examens de laboratoire	17 (17)	' '				
Perte de poids	6 (6)	-	-			
Affections vasculaires	13 (13)					
Bouffées de chaleur	5 (5)	-	-			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	11 (11)					
Maladie de Hodgkin récurrente	7 (7)	1 (1)	<u>-</u>			

- a. Inclut les effets indésirables et les résultats anormaux aux examens de laboratoire.
- b. Inclut la neuropathie périphérique sensorielle, la paresthésie, la névralgie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie et la sensation de brûlure.
- c. Inclut la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinisante, la faiblesse musculaire et la polyneuropathie.
- d. Inclut les termes : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, rhino-pharyngite, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures et sinusite aiguë.

Les événements ont été classés d'après la version 3.0 des critères CTCAE du NCI.

# Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) exprimant le CD30 ou lymphome T angio-immunoblastique (LTAI) exprimant le CD30 non traités auparavant (étude 6, ECHELON-2)

ADCETRIS, en association avec CHP, a été évalué pour le traitement de patients atteints de LTP exprimant le CD30 et non traité auparavant, dans un essai multicentrique, à répartition aléatoire, en double insu, à double placebo et contrôlé par témoin actif. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit ADCETRIS + CHP soit CHOP (cyclophosphamide [C], doxorubicine [H], vincristine [O] et prednisone [P]) pour 6 ou 8 cycles d'une durée de 21 jours chacun. ADCETRIS a été administré le jour 1 de chaque cycle, avec un schéma posologique de départ de 1,8 mg/kg par voie intraveineuse sur 30 minutes, environ 1 heure après l'administration de CHP.

Au total, 449 patients ont été traités (223 par ADCETRIS + CHP, 226 par CHOP), avec 6 cycles prévus chez 81 % des patients. Dans le groupe ADCETRIS + CHP, 70 % des patients ont reçu 6 cycles, et 18 % ont reçu 8 cycles. Une prophylaxie primaire par G-CSF a été administrée à 34 % des patients traités par ADCETRIS + CHP et à 27 % des patients traités par CHOP.

Dans le groupe traité par ADCETRIS, les effets indésirables survenus chez  $\geq$  20 % des patients ont été l'anémie (66 %), la neutropénie (59 %), la nausée (46 %), la neuropathie sensorielle périphérique (45 %), la diarrhée (38 %), la constipation (29 %), les vomissements (26 %), la pyrexie (26 %), l'alopécie (26 %) et la fatigue (24 %). Les effets indésirables de grade III liés au traitement qui sont survenus chez  $\geq$  2 % des patients incluaient la neutropénie (17 %), la neutropénie fébrile (16 %), l'anémie (13 %), la diarrhée (6 %), la pneumonie (5 %), la leucopénie (4 %), l'hypokaliémie (4 %), la neuropathie sensorielle périphérique (3 %) et la thrombocytopénie (3 %). Les effets indésirables de grade IV liés au traitement qui sont survenus chez  $\geq$  2 % incluaient la neutropénie (22 %), la leucopénie (4 %), la thrombocytopénie (3 %) et la neutropénie fébrile (2 %) (Tableau 8). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 39 % des patients traités par ADCETRIS + CHP et chez 38 % des patients traités par CHOP. Les effets indésirables graves survenus chez  $\geq$  2 % des patients traités par ADCETRIS + CHP incluaient la neutropénie fébrile (14 %), la pneumonie (5 %), la pyrexie (4 %), la neutropénie (4 %), la pneumonite (2 %), la sepsie (2 %) et la diarrhée (2 %).

Dans le groupe ADCETRIS + CHP, 8 patients (soit 4 %) sont décédés pour cause d'effets indésirables et dans les groupes CHOP, 16 patients (soit 7 %). La cause de décès chez les patients traités par ADCETRIS était : arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, pneumonie, pneumonie par aspiration, atteinte cavitaire pulmonaire, sepsie, lésion rénale aiguë et lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) (un patient décédé pour chaque cause). Parmi ces décès, la sepsie, la pneumonie, la pneumonie par aspiration et la fibrillation ventriculaire ont été considérées comme étant liées à ADCETRIS et CHP.

Dans le groupe ADCETRIS + CHP, 52 % des patients ont présenté une neuropathie périphérique nouvelle ou s'aggravant, tous grades confondus (par grade maximal : grade I, 34 %; grade II, 15 %;

grade III, 4 %; grade IV, moins de 1 %). La neuropathie périphérique était principalement sensorielle (94 % des cas; 16 % pour la neuropathie motrice), et son délai médian d'apparition était de 9 semaines (min.-max., < 1 à 21). Lors de la dernière évaluation, 50 % présentaient une résolution complète de la neuropathie, 12 % présentaient une amélioration partielle, et 38 % ne présentaient aucune amélioration. Le délai médian jusqu'à la résolution ou l'amélioration globale était de 17 semaines (min.-max., 0 à 195). Parmi les patients présentant une neuropathie résiduelle lors de la dernière évaluation, la neuropathie était de grade I chez 72 %, de grade II chez 25 % et de grade III chez 3 %.

Chez les patients recevant ADCETRIS + CHP, les effets indésirables ont entraîné un report de l'administration d'ADCETRIS chez 26 % des patients (neutropénie 5 %), une réduction de dose chez 9 % (neuropathie périphérique sensorielle 5 %; neuropathie périphérique motrice 2 %) et un arrêt de la prise d'ADCETRIS avec ou sans les autres médicaments chez 2 % (neuropathie périphérique sensorielle, 1 %). Les effets indésirables ont entraîné un arrêt de tous les médicaments à l'étude chez 6 % des patients dans le groupe ADCETRIS + CHP (neuropathie périphérique sensorielle, 1 % et les autres survenant chez 1 patient pour chaque effet secondaire) et chez 7 % des patients dans le groupe CHOP.

Des réactions à la perfusion ont été signalées chez 10 patients (4 %) dans le groupe ADCETRIS + CHP : 2 patients (1 %) ont présenté des événements de grade III ou supérieur.

Tableau 8 – Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients traités par ADCETRIS + CHP dans l'étude 6 (ECHELON-2)

retude o (Ecrictor-2)	ADCF	TRIS + C	HP		СНОР	
	Total N = 223		Tot	tal N = 226	i	
		patient	_	% de patients		
	Tous			Tous		
	grades	Grade	Grade	grades		
Effet indésirable	confondus	III	IV	confondus	Grade III	Grade IV
Affections hématologiques et du système	lymphatique	2		l .		l
Anémie <sup>a</sup>	66	13	< 1	59	12	1
Neutropénie <sup>a</sup>	59	17	22	58	14	21
Neutropénie fébrile	18	16	2	15	12	3
Thrombocytopénie <sup>a</sup>	17	3	3	13	3	2
Affections gastro-intestinales						
Nausée	46	2	-	38	2	-
Diarrhée	38	6	-	20	1	-
Constipation	29	< 1	< 1	30	1	-
Vomissements	26	1	-	17	2	-
Stomatite	12	1	-	12	1	-
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique sensorielle	45	3	< 1	41	3	-
Céphalée	14	< 1	-	14	< 1	-
Étourdissements	13	-	-	9	1	-
Troubles généraux et anomalies au site d	'administrat	ion				
Pyrexie	26	1	< 1	19	-	-
Fatigue	24	1	-	20	2	-
Asthénie	12	1	-	7	-	-
Œdème périphérique	11	-	-	8	1	-

	ADCETRIS + CHP			СНОР		
		I N = 22	_	Total N = 226		
		patient	is .		% de patients	
	Tous			Tous		
	grades	Grade	Grade	grades		
Effet indésirable	confondus	Ш	IV	confondus	<b>Grade III</b>	<b>Grade IV</b>
Affections de la peau et du tissu sous-cuto	ané					
Alopécie	26	-	-	25	1	-
Éruption cutanée	10	1	-	7	< 1	-
Affections respiratoires, thoraciques et m	édiastinales					
Dyspnée	14	2	ı	11	2	-
Toux	12	1	-	10	-	-
Affections musculo-squelettiques et du tis	su conjonctij	f				
Myalgie	11	-	-	8	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutritio	n					
Diminution de l'appétit	17	1	-	12	1	-
Hypokaliémie	12	4	-	8	< 1	1
Examens de laboratoire						
Perte de poids	12	< 1	-	8	< 1	-
Affections psychiatriques						
Insomnie	11	-	-	14	-	-

CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone; CHP : cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone

Les événements ont été classés d'après la version 4.03 des critères CTCAE du NCI.

#### Essai sur le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGCs) en rechute/réfractaire (étude 2)

ADCETRIS a été étudié chez 58 patients atteints de LAGCs (étude 2) dans un essai de phase II à groupe unique, dans lesquels le schéma posologique de départ recommandé était de 1,8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles. La durée médiane du traitement était de 23,5 semaines (min.-max., 3 à 75 semaines) (*voir* 14 Études cliniques). Dans l'étude 2, les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez ≥ 20 % des patients atteints de LAGCs étaient : la neutropénie (64 %), la leucopénie (52 %), la neuropathie périphérique sensorielle (52 %), la nausée (40 %), la fatigue (38 %), la pyrexie (34 %), l'anémie (33 %), la diarrhée (29 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (28 %), la lymphopénie (26 %), l'éruption cutanée (24 %), la thrombocytopénie (24 %) et la constipation (22 %). Les effets indésirables de grade III liés au traitement survenus chez plus de 3 % des patients incluaient la neutropénie (16 %), la neuropathie périphérique sensorielle (16 %), la lymphopénie (10 %), la thrombocytopénie (9 %), l'anémie (7 %) et la neuropathie périphérique motrice (7 %). Les effets indésirables de grade IV liés au traitement incluaient la neutropénie (9 %), la thrombocytopénie (5 %), la fatigue, la lymphopénie, la douleur aux extrémités et la douleur (1 patient, 2 % dans chaque cas).

Des effets indésirables graves, sans égard à la relation causale, ont été rapportés chez 25 (43 %) des patients recevant ADCETRIS. Les effets indésirables graves présentés par au moins 2 patients atteints de LAGCs étaient un LAGC récurrent chez 3 patients, et 2 patients ont chacun présenté un choc

a. Tirées des valeurs de laboratoire et des données sur les effets indésirables. Les données de laboratoire ont été obtenues au début de chaque cycle et à la fin du traitement.

septique, une arythmie supraventriculaire, une douleur aux extrémités et une infection des voies urinaires.

Dans l'étude 2, une neuropathie périphérique s'est manifestée chez 57 % des patients. Le temps médian écoulé jusqu'à la première apparition des symptômes, tous grades confondus, était de 15 semaines (min.-max., 0,1 à 52), de 17 semaines (min.-max., 2 à 45) pour le grade II et de 36 semaines (min.-max., 6 à 52) pour le grade III. Le temps médian écoulé entre l'apparition des symptômes et leur résolution ou amélioration, tous grades confondus, était de 3 semaines (min.-max., 0,3 à 49), de 6 semaines (min.-max., 0,7 à 47) pour le grade II et de 17 semaines (min.-max., 1 à 49) pour le grade III. Parmi les patients ayant rapporté une neuropathie, 48 % ont connu une résolution complète, 30 %, une amélioration partielle, et 21 % n'ont vu aucune amélioration. Parmi les patients ayant rapporté une neuropathie, 52 % avaient une neuropathie résiduelle au moment de la dernière évaluation [grade I (27 %), grade II (15 %), grade III (9 %)].

Les effets indésirables ayant conduit à des réductions de dose chez au moins 2 patients atteints de LAGCs incluaient la neuropathie périphérique sensorielle (10 %). Les effets indésirables ayant conduit à un report de l'administration de la dose chez au moins 2 patients atteints de LAGCs incluaient la neuropathie périphérique sensorielle (14 %), la neutropénie (12 %) et la thrombocytopénie (5 %). L'effet indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement des patients atteints de LAGCs était la neuropathie périphérique sensorielle (12 %).

Six décès sont survenus dans les 30 jours suivant le dernier traitement de l'étude et étaient dus à une récidive du LAGC (3 patients), à un infarctus du myocarde aigu et à une insuffisance rénale aiguë non liée à la maladie (les deux chez 1 patient), à une insuffisance respiratoire secondaire à un LAGCs évolutif (1 patient) et à la mort subite (1 patient).

Des réactions de grade I ou II liées à la perfusion ont été signalées chez 5 patients atteints de LAGCs (9 %). Les effets indésirables qui étaient associés aux réactions à la perfusion chez les patients atteints de LAGCs dans l'étude 2 étaient les frissons, la nausée, les étourdissements, la pyrexie, l'éruption cutanée, les vomissements, la diarrhée et le gonflement localisé du cou qui sont survenus chacun chez 1 patient.

Quatre patients ont connu des événements cardiaques indésirables graves. De ces quatre patients, un patient ayant des antécédents de maladie cardiaque sévère a souffert d'un infarctus du myocarde alors qu'il prenait le médicament à l'étude. La potentielle toxicité cardiaque d'ADCETRIS est inconnue; les patients présentant des affections cardiaques préexistantes importantes doivent par conséquent être surveillés de près, puisque cette sous-population de patients a été exclue des études cliniques sur ADCETRIS.

Tableau 9 – Effets indésirables fréquemment rapportés (chez ≥ 5 % des patients dans l'étude 2)

	LAGCs Total N = 58 n (%) de patients				
Classification par système ou organe Terme privilégié	Tous grades Grade III Grade II				
Affections hématologiques et du système lymphatique <sup>a</sup> Leucopénie	<i>22 (38)</i> 30 (52)	2 (3)	1 (2)		

		LAGCs Total N = 58	
		n (%) de patients	
Classification par système ou	Tana anadaa		
organe	Tous grades confondus	Grade III	<b>Grade IV</b>
Terme privilégié	comonaus		
Neutropénie	37 (64)	9 (16)	5 (9)
Anémie	19 (33)	4 (7)	-
Thrombocytopénie	14 (24)	5 (9)	3 (5)
Lymphopénie	15 (26)	6 (10)	1 (2)
Lymphadénopathie	6 (10)	-	-
Affections du système nerveux	42 (72)		
Neuropathie périphérique	30 (52)	9 (16)	-
sensorielle <sup>b</sup>			
Céphalée	11 (19)	1 (2)	-
Neuropathie périphérique	5 (9)	4 (7)	-
motrice <sup>c</sup>			
Étourdissements	9 (16)	-	-
Trouble de la mémoire	3 (5)	-	-
Troubles généraux et anomalies au	11 (76)		
site d'administration	44 (76)		
Fatigue	22 (38)	2 (3)	1 (2)
Pyrexie	20 (34)	1 (2)	-
Frissons	8 (14)	-	-
Douleur	6 (10)	-	1 (2)
Œdème périphérique	8 (14)	-	-
Asthénie	5 (9)	-	-
Affections gastro-intestinales	40 (69)		
Nausée	23 (40)	1 (2)	-
Diarrhée	17 (29)	2 (3)	-
Vomissement	10 (17)	2 (3)	-
Douleur abdominale	5 (9)	1 (2)	-
Constipation	13 (22)	1 (2)	-
Dyspepsie	5 (9)	-	-
Ballonnement abdominal	3 (5)	_	-
Douleur buccale	5 (9)	_	-
Maladie du reflux gastro-	- \- /		
œsophagien	3 (5)	-	-
	3 (5)	-	-
Infections et infestations	33 (57)		
Infection des voies respiratoires	16 (28)	-	-
supérieures <sup>d</sup>	, ,		
Bronchite	3 (5)	-	-
Infections des voies urinaires	3 (5)	2 (3)	-
Folliculite	5 (9)	-	-

		LAGCs			
	Total N = 58				
		n (%) de patients			
Classification par système ou	Taua avadas	` , ,			
organe	Tous grades	Grade III	Grade IV		
Terme privilégié	confondus				
Affections respiratoires, thoraciques	29 (50)				
et médiastinales	29 (30)				
Toux	10 (17)	-	-		
Dyspnée	11 (19)	1 (2)	-		
Douleur oropharyngée	4 (7)	-	-		
Toux productive	3 (5)	-	-		
Affections de la peau et du tissu	22 (57)				
sous-cutané	33 (57)				
Éruption cutanée	14 (24)	-	-		
Prurit	11 (19)	-	-		
Alopécie	8 (14)	-	-		
Sueurs nocturnes	4 (7)	-	-		
Sécheresse cutanée	6 (10)	-	-		
Éruption prurigineuse	4 (7)	-	-		
Dermatite	4 (7)	1 (2)	-		
Affections musculo-squelettiques et		,			
du tissu conjonctif	29 (50)				
Myalgie	9 (16)	1 (2)	-		
Arthralgie	5 (9)	-	-		
Dorsalgie	5 (9)	1 (2)	-		
Douleur aux extrémités	8 (14)	1 (2)	1 (2)		
Spasmes musculaires	8 (14)	1 (2)	-		
Douleur cervicale	5 (9)	1 (2)	_		
Douleur inguinale	5 (9)	- ( <i>L</i> )	_		
Douleur musculo-squelettique	4 (7)	1 (2)	_		
Affections psychiatriques	16 (28)	1 (2)	_		
Insomnie	9 (16)	_	_		
Anxiété	4 (7)	_	_		
		1 (2)	_		
Dépression État de confusion	4 (7)	1 (2)	-		
Troubles du métabolisme et de la	3 (5)	1 (2)	-		
nutrition	20 (34)				
Diminution de l'appétit	9 (16)	1 (2)	_		
Hyperglycémie	3 (5)	1 (2)	_		
			-		
Hypokaliémie Déshydratation	5 (9)	2 (3)	<del>-</del>		
Déshydratation	3 (5)	1 (2)	-		
Hypomagnésémie Examens de laboratoire	3 (5) 16 (38)	-	-		
	16 (28) 8 (14)	2 (2)			
Perte de poids	8 (14)	2 (3)	-		

	LAGCs Total N = 58 n (%) de patients					
Classification par système ou organe Terme privilégié	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV			
Affections vasculaires	8 (14)					
Bouffées de chaleur	3 (5)	-	-			
Tumeurs bénignes, malignes et non						
précisées (y compris kystes et polypes)	9 (16)					
Flambée tumorale Lymphome anaplasique à grandes	5 (9)	-	1 (2)			
cellules T ou nulles récurrent	3 (5)	-	-			
Troubles cardiaques	6 (10)					
Tachycardie	3 (5)	-	-			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	7 (12)					
Excoriation	3 (5)	-	-			

- a. Inclut les effets indésirables et les résultats anormaux aux examens de laboratoire
- b. Inclut la neuropathie périphérique sensorielle, la paresthésie, la névralgie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie et la sensation de brûlure
- c. Inclut la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinisante, la faiblesse musculaire et la polyneuropathie
- d. Inclut les termes : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, rhino-pharyngite, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures et sinusite aiguë

Les événements ont été classés d'après la version 3.0 des critères CTCAE du NCI.

# Lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 (étude 4 : ALCANZA)

ADCETRIS a été étudié chez 66 patients atteints de LAGCpc ou de mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 et ayant subi un traitement à action générale antérieur dans un essai clinique randomisé, ouvert et multicentrique. Dans le groupe témoin, 65 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit le bexarotène ou le méthotrexate selon le choix du médecin. Les patients ont soit reçu 1,8 mg/kg d'ADCETRIS par voie intraveineuse administré sur 30 minutes toutes les 3 semaines, ou alors, selon le choix du médecin, du méthotrexate à raison de 5 à 50 mg par voie orale toutes les semaines ou du bexarotène à 300 mg/m² par voie orale tous les jours.

Parmi les 131 patients inscrits, 128 patients composaient la population pour l'analyse de l'innocuité (66 dans le groupe ADCETRIS et 62 dans le groupe choix du médecin) car 3 patients du groupe choix du médecin n'ont pas reçu de traitement. Le nombre médian de cycles de traitement dans le groupe de traitement par ADCETRIS était de 12 cycles (min.-max., 1 à 16) en comparaison avec 3 cycles (min.-max., 1 à 16) et 6 cycles (min.-max., 1 à 16) dans les groupes de traitement par méthotrexate et bexarotène, respectivement. Vingt-quatre (24) patients (36 %) du groupe de traitement par ADCETRIS ont reçu 16 cycles en comparaison avec 5 patients (8 %) dans le groupe choix du médecin (*voir* 14 Études cliniques).

Dans le groupe traité par ADCETRIS, les effets indésirables liés au traitement, survenus chez  $\geq$  20 % des patients étaient : l'anémie (62 %), la neuropathie périphérique sensorielle (45 %), la nausée (36 %), la fatigue et la diarrhée (29 % chacun) et la neutropénie (21 %). Le Tableau 10 présente les effets indésirables, sans égard à la relation causale, survenus chez  $\geq$  5 % des patients dans le groupe de traitement par ADCETRIS et à un taux plus élevé que dans le groupe choix du médecin, sans égard à la relation causale, d'après la version 4.03 des critères CTCAE du NCI.

Les effets indésirables de grade III, liés au traitement, survenus chez plus de 3 % des patients dans le groupe de traitement par ADCETRIS ont été la neuropathie périphérique sensorielle (5 %), la fatigue (5 %) et l'hyperglycémie (5 %). Les effets indésirables de grade IV, liés au traitement, incluaient la neutropénie et la thrombocytopénie, survenus chacune chez un patient (2 %). Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 29 % des patients traités par ADCETRIS. Les effets indésirables graves les plus fréquents présentés étaient la cellulite (3 %) et la pyrexie (3 %).

Les effets indésirables qui ont retardé l'administration de la dose chez plus de 5 % des patients traités par ADCETRIS étaient la neuropathie périphérique sensorielle (15 %) et la neutropénie (6 %). Les effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez 24 % des patients traités par ADCETRIS. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à un arrêt du traitement chez au moins 2 patients étaient la neuropathie périphérique sensorielle (8 %) et la neuropathie périphérique (3 %).

Quatre patients du groupe ADCETRIS sont décédés dans les 30 jours qui ont suivi le dernier traitement de l'étude. Les causes du décès ont été signalées comme étant dues à une progression du lymphome, une sepsie, un syndrome de défaillance multiviscérale et une embolie pulmonaire.

Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 9 patients (14 %) dans le groupe des patients traités par ADCETRIS. Des événements de grade III ont été signalés chez 2 des 9 patients traités par ADCETRIS ayant eu des réactions liées à la perfusion (hypersensibilité urticarienne et médicamenteuse) et 1 réaction liée à la perfusion a entraîné un arrêt du médicament à l'étude (urticaire de grade III). Aucune des réactions liées à la perfusion n'a été considérée comme étant grave. Aucune réaction liée à la perfusion de grade IV n'a été rapportée. L'effet indésirable le plus fréquent signalé par 2 patients ou plus (≥ 3 %) associé aux réactions liées à la perfusion chez les patients traités par ADCETRIS était le prurit (5 %).

Tableau 10 – Effets indésirables les plus fréquents survenus chez ≥ 5 % des patients et à un taux plus élevé dans le groupe de traitement par ADCETRIS, dans l'étude 4 : ALCANZA

	ADCETRIS			Choix du médecina		
	T	otal N = 66		Total N = 62		
	n (%	6) de patie	nts	n (%) de patients		
Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
Affections hématologiques et du système lymphatique	45 (68)	2 (3)	3 (5)	48 (77)	6 (10)	-
Thrombocytopénie*	10 (15)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	-	-
Affections du système nerveux Neuropathie périphérique	47 (71)	7 (11)	-	12 (19)	-	-
sensorielle <sup>b</sup> Neuropathie périphérique motrice <sup>c</sup>	38 (58) 7 (11)	3 (5) 2 (3)	-	3 (5) 1 (2)	-	-

	ADCETRIS			Choix du médecina			
	т	otal N = 66		T	otal N = 62		
	n (%) de patients			n (%) de patients			
	Tous	o, ac patie.		Tous	y ac patiei		
	grades	Grade III	Grade IV	grades	Grade III	Grade IV	
Effet indésirable	confondus	0.000	G. a.a.c	confondus		o.uuc	
Neuropathie périphérique	3 (5)	1 (2)	-	-	-	-	
Dysgueusie	5 (8)	-	_	_	_	_	
Étourdissements	5 (8)	2 (3)	_	1 (2)	_	_	
Affections gastro-intestinales	40 (61)	4 (6)	1 (2)	23 (37)	_	1 (2)	
Nausée	24 (36)	1 (2)	-	8 (13)	-	-	
Diarrhée	19 (29)	2 (3)	-	4 (6)	-	_	
Vomissement	11 (17)	1 (2)	-	3 (5)	-	_	
Troubles généraux et anomalies au					0 (=)	4 (2)	
site d'administration	39 (59)	4 (6)	-	36 (58)	3 (5)	1 (2)	
Fatigue	19 (29)	3 (5)	-	17 (27)	1 (2)	-	
Œdème périphérique	7 (11)	-	-	6 (10)	-	-	
Asthénie	7 (11)	1 (2)	-	5 (8)	-	1 (2)	
Frissons	4 (6)	-	-	2 (3)	-	-	
Affections de la peau et du tissu sous-	24 (52)	2 (5)	4 (2)		2 (2)		
cutané	34 (52)	3 (5)	1 (2)	20 (3)	2 (3)	-	
Prurit	11 (17)	1 (2)	-	8 (13)	2 (3)	-	
Alopécie	10 (15)	-	-	2 (3)	-	-	
Éruption cutanée maculo-papuleuse	7 (11)	1 (2)	-	3 (5)	-	-	
Prurit généralisé	7 (11)	1 (2)	-	1 (2)	-	-	
Urticaire	5 (8)	1 (2)	-	1 (3)	-	-	
Dermatite acnéiforme	3 (5)	-	-	-	-	-	
Infections et Infestations	29 (44)	9 (14)	-	32 (52)	9 (15)	3 (5)	
Infection des voies respiratoires	4 (6)	-	_	2 (3)	_	_	
supérieures							
Rhino-pharyngite	3 (5)	-	-	1 (2)	-	-	
Impétigo	3 (5)	1 (2)	-	1 (2)	-	-	
Infection des voies urinaires	5 (8)	1 (2)	-	4 (6)	1 (2)	-	
Cellulite	3 (5)	2 (3)	-	2 (3)	1 (2)	-	
Troubles du métabolisme et de la	21 (32)	4 (6)	-	18 (29)	6 (10)	4 (6)	
nutrition		, ,			, ,	, ,	
Diminution de l'appétit	10 (15)	- (5)	-	3 (5)	-	-	
Hyperglycémie	6 (9)	3 (5)	-	2 (2)	- (2)	4 (2)	
Hyperuricémie	4 (6)	-	-	2 (3)	1 (2)	1 (2)	
Examens de laboratoire	15 (23)	-	-	21 (34)	5 (8)	_	
Perte de poids	6 (9)	-	-	2 (3)	-	-	
Augmentation des triglycérides	_	-	-	5 (8)	2 (3)	-	
sanguins							
Affections musculo-squelettiques et du	22 (33)	2 (3)	-	14 (23)	-	-	
tissu conjonctif		, -					
Arthralgie	8 (12)	-	-	4 (6)	-	_	
Myalgie	8 (12)	-	-	2 (3)	-	-	

	ADCETRIS			Choix du médecina			
	T	otal N = 66		To	Total N = 62		
	n (%	6) de patie	nts	n (%) de patients			
	Tous			Tous			
	grades	Grade III	<b>Grade IV</b>	grades	Grade III	<b>Grade IV</b>	
Effet indésirable	confondus			confondus			
Douleur aux extrémités	6 (9)	1 (2)	-	4 (6)	-	-	
Spasmes musculaires	4 (6)	-	-	3 (5)	-	-	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	13 (20)	1 (2)	-	7 (11)	-	-	
Dyspnée	7 (11)	-	-	-	-	-	
Affections vasculaires	10 (15)	3 (5)	-	3 (5)	1 (2)	-	
Hypertension	6 (9)	2 (3)	-	-	-	-	
Bouffées de chaleur	3 (5)	-	-	-	-	-	
Affections oculaires	6 (9)	-	-	6 (10)	-	-	
Vision trouble	3 (5)	-	-	-	-	-	

Tirées des valeurs de laboratoire et des données sur les effets indésirables.

- a. Choix du médecin : traitement par le méthotrexate ou le bexarotène
- b. Inclut la neuropathie périphérique sensorielle, la paresthésie, la névralgie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie et la sensation de brûlure.
- c. Inclut la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinisante, la faiblesse musculaire et la polyneuropathie.
  - Les événements ont été classés d'après la version 4.03 des critères CTCAE du NCI.

#### Expérience supplémentaire tirée des essais cliniques sur le LH et le LAGCs

Des études limitées ont exploré le retraitement (N = 29) et le traitement prolongé (N = 19) par ADCETRIS à 1,8 mg/kg administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines chez les patients atteints de LH ou de LAGCs. La durée médiane du retraitement était de 23 semaines (min.-max. : 6 à 167 semaines), et le nombre médian de cycles était de 7 (min.-max. : 2 à 37 cycles). La durée médiane du traitement prolongé était de 90 semaines (min.-max. : 59 à 139 semaines), et le nombre médian de cycles était de 24 (min.-max. : 17 à 42 cycles). Au cours de ces études, les types d'événements indésirables observés étaient semblables à ceux observés dans les essais cliniques de phase II.

Parmi les patients traités de nouveau pour le LH (n = 21) et le LAGCs (n = 8), les incidences de la neuropathie périphérique motrice (LH : 29 %, LAGCs : 25 %) ont augmenté en comparaison avec les incidences observées dans les essais cliniques de phase II.

Le traitement prolongé des patients atteints de LH (n =13) ou de LAGCs (n = 6) a été associé avec des incidences plus élevées de neuropathie périphérique sensorielle (LH : 77 %, LAGCs : 67 %), de neuropathie motrice périphérique (LH : 23 %, LAGCs : 17 %) et d'infections des voies respiratoires

supérieures (LH : 62 %, LAGCs : 67 %) en comparaison avec les incidences de ces événements dans les essais cliniques de phase II.

## 8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables peu courants du médicament observés lors des essais cliniques avec ADCETRIS en monothérapie (< 5 %, tous grades confondus), ADCETRIS + AVD (< 10 %, tous grades confondus) et ADCETRIS + CHP (< 5 %, tous grades confondus)

Les effets indésirables suivants, sans égard à la relation causale avec ADCETRIS, ont été signalés chez < 5 % des patients traités par ADCETRIS en monothérapie dans l'essai pivot sur le LH ou sur le LAGCs en rechute/réfractaire (études 1 et 2) chez < 5 % des patients traités par ADCETRIS et à un taux d'au moins 1 % supérieur au taux observé avec le placebo dans l'essai de consolidation pour le LH (étude 3 : AETHERA) ou chez < 5 % des patients traités par ADCETRIS et à un taux d'au moins 1 % supérieur au taux observé avec les patients recevant le traitement de choix du médecin dans l'essai sur le LAGCpc ou le mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 (étude 4 : ALCANZA). Ces effets indésirables, sans égard à la relation causale avec ADCETRIS, ont été signalés chez < 10 % des patients traités par ADCETRIS + AVD et à un taux d'au moins 1 % supérieur au taux observé chez les patients recevant le traitement par ABVD (étude 5 : ECHELON-1) et chez < 5 % des patients traités par ADCETRIS + CHP (étude 6 : ECHELON-2). Les réactions sont données par ordre alphabétique et catégorisées selon la classe par système et organe (SOC) du MedDRA.

Affections hématologiques et du système lymphatique: Anémie au cours d'une maladie chronique, aplasie médullaire fébrile, coagulopathie, éosinophilie, ganglions lymphatiques douloureux, hémolyse, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, lymphopénie, macrocytose, neutropénie fébrile, neutrophilie, pancytopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique, splénomégalie, syndrome hémolytique et urémique, thrombocytopénie, thrombocytose

**Affections cardiaques :** Angine de poitrine, arrêt cardiaque, arythmie supraventriculaire, blocage auriculo-ventriculaire complet, bradycardie, bradycardie sinusale, cyanose, dysfonction systolique, dysfonction ventriculaire gauche, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire, hypertrophie ventriculaire gauche, infarctus myocardique, infarctus myocardique aigu, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, tachycardie, tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire

**Affections congénitales, familiales et génétiques :** Dysplasie fibreuse des os, hypoplasie de l'artère vertébrale, porokératose, trisomie 21

Affections de l'oreille et du labyrinthe : Acouphène, congestion auriculaire, douleur auriculaire, épanchement de l'oreille moyenne, gêne auriculaire, hypoacousie, otorrhée, prurit auriculaire, surdité, surdité unilatérale, trouble vestibulaire, vertige

**Affections endocriniennes :** Hypogonadisme, hypothyroïdie, insuffisance adrénocorticale secondaire, insuffisance surrénale, maladie d'Addison, syndrome de sevrage aux stéroïdes

Affections oculaires: Astigmatisme, augmentation du larmoiement, blépharospasme, cataracte, déficience visuelle, diminution de l'acuité visuelle, diplopie, douleur oculaire, éblouissement, écoulement oculaire, épisclérite, hyperémie conjonctivale, hyperémie oculaire, irritation oculaire, occlusion veineuse rétinienne, œdème oculaire, œdème périorbitaire, photophobie, photopsie, prurit oculaire, rétinopathie diabétique, trouble lacrymal, trouble vasculaire rétinien, vision trouble, yeux secs

**Affections gastro-intestinales :** Altération de la vidange gastrique, appendagite épiploïque, ascites, ballonnement abdominal, bouche sèche, caries dentaires, chéilite, colite, décoloration de la langue,

décoloration des dents, diverticule, douleur abdominale, douleur abdominale au toucher, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, douleur buccale, douleur dentaire, douleur gastro-intestinale, douleur gingivale, douleur labiale, douleur œsophagienne, duodénite érosive, duodénite hémorragique, dysesthésie orale, dyspepsie, dysphagie, entérite, entérocolite, envie pressante de déféquer, exfoliation des lèvres, fissure anale, flatulence, gastrite, gastroduodénite, gêne épigastrique, haut-le-cœur, hématémèse, hématochézie, hémorragie buccale, hémorragie duodénale, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie hémorroïdale, hémorragie rectale, hernie abdominale, hémorroïdes, hernie hiatale, hernie inguinale, hernie inguinale étranglée, hernie ombilicale, iléus, hypersécrétion salivaire, inconfort abdominal, incontinence fécale, inflammation anale, inflammation gastro-intestinale, langue enflée, langue saburrale, lèvres sèches, maladie parodontale, méléna, mobilité dentaire, occlusion intestinale, odynophagie, œdème labial, œsophage de Barrett, œsophagite, pancréatite, pancréatite aiguë, paresthésie buccale, perforation intestinale, perte de dents, polype du gros intestin, proctalgie, reflux gastro-œsophagien pathologique, saignement gingival, sensibilité dentaire, spasme œsophagien, sténose œsophagienne, stomatite, ténesme rectal, trouble buccal, trouble dentaire, trouble gastrointestinal, ulcération de la langue, ulcération labiale, ulcère aphteux, ulcère buccal, ulcère duodénal, hémorragique, ulcère gastrique, ulcère gastrique hémorragique, ulcère gastro-intestinal, vésication de la muqueuse buccale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Détérioration générale de la santé physique, douleur, douleur à la pression, douleur au niveau du site du cathéter, douleur axillaire, douleur suprapubienne, douleur thoracique, douleur thoracique non cardiaque, enflure localisée, érythème au site de perfusion, érythème au site d'injection, érythème au site de l'application, extravasation, fibrose, frissons, gêne thoracique, hernie, hyperthermie, inflammation, inflammation au niveau du site du cathéter, inflammation des muqueuses, intolérance à la température, kyste, malaise, mort subite, œdème, œdème facial, œdème généralisé, œdème localisé, œdème périphérique, progression de la maladie, prurit au site du cathéter, réaction liée au site du cathéter, sensation de chaleur, sensation de froid, soif, syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome de sevrage au médicament, syndrome grippal, trouble de la marche, ulcère

**Affections hépatobiliaires :** Anomalie de la fonction hépatique, hépatomégalie, hépatotoxicité, insuffisance hépatique, lésion hépatique médicamenteuse, lésions hépatocellulaires, masse hépatique, stéatose hépatique

**Affections du système immunitaire :** Allergie à la piqûre d'arthropode, allergie au produit de contraste, allergie saisonnière, hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse, hypogammaglobulinémie

Infections et infestations: Abcès, abcès dentaire, abcès du tissu mou, abcès gingival, abcès inguinal, abcès périamygdalien, abcès périrectal, abcès sous-cutané, amygdalite, amygdalite aigüe, amygdalite bactérienne, appendicite, aspergillose bronchopulmonaire, bactériémie, bactériémie à *Escherichia*, bactériémie à staphylocoque, bactériémie causée par *Klebsiella*, bronchite, candidose, candidose buccale, candidose hépatique, candidose oropharyngée, candidose vulvovaginale, cellulite, cellulite au site du cathéter, cellulite auriculaire externe, chéilite angulaire, choc septique, colite à *Clostridium difficile*, conjonctivite, conjonctivite infectieuse, cystite, cystite causée par *Escherichia*, dermatite herpétiforme, diverticulite, endocardite staphylocoque, entérocolite infectieuse, éruption cutanée, éruption pustuleuse, fistule anale, folliculite, furoncle, gastro-entérite, gastro-entérite virale, gingivite, grippe, grippe H1N1, hépatite B aiguë, hépatite B chronique, herpès, herpès buccal, impétigo, infection à *Candida*, infection à *Clostridium difficile*, infection à cytomégalovirus, infection à

entérocoques, infection à métapneumovirus, infection à staphylocoques, infection au site d'injection, infection au site du cathéter, infection auriculaire, infection bactérienne, infection causée par Klebsiella, infection cutanée, infection cutanée à staphylocoque, infection dentaire, infection des glandes lymphatiques, infection des tissus mous, infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies urinaires à entérocoque, infection des voies urinaires à Pseudomonas, infection des voies urinaires à staphylocoque, infection fongique, infection fongique cutanée, infection fongique des voies respiratoires inférieures, infection gastro-intestinale, infection génitale, infection inguinale, infection liée au dispositif, infection locale, infection muqueuse, infection neutropénique, infection oculaire, infection œsophagienne, infection par Escherichia, infection par Gardnerella, infection par le virus de l'herpès, infection par le virus Epstein-Barr, infection par le virus respiratoire syncytial, infection périnéale, infection respiratoire, infection scrotale, infection urinaire, infection virale, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection vulvovaginale mycosique, intertrigo inguinal, laryngite, maladie de Lyme, myélite, orgelet, otite externe, otite moyenne, otite moyenne aiguë, paronychie, parotidite, pharyngite, pneumonie, pneumonie à Pneumocystis jiroveci, pneumonie à staphylocoque, pneumonie atypique, pyélonéphrite, pyélonéphrite bactérienne, rhinite, rhino-pharyngite, sepsie, sepsie bactérienne, sinusite, sinusite aiguë, surinfection bactérienne, teigne, trachéite, ulcère cutané infecté, urétrite, zona

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures: Abrasion cutanée, accident de la route, blessure à un membre, brûlure thermique, chute, complication de plaie, contusion, douleur liée à la procédure, entorse articulaire, entorse ligamentaire, foulure musculaire, fracture, fracture d'un membre inférieur, fracture de côte, fracture de la cheville, fracture du pied, fracture du poignet, lésion due à la radiation, lésion labiale, lésion unguéale, morsure d'animal, morsure d'arthropode, plaie, plaie ouverte, pneumonite due à la radiation, réaction transfusionnelle, rupture de la rate

Examens de laboratoire : Anomalie dans les épreuves de la fonction hépatique, augmentation de l'acide urique sanguin, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatinine phosphokinase, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la glycémie, augmentation de la numération leucocytaire, augmentation du peptide cérébral natriurétique, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la protéine C-réactive, augmentation de la température corporelle, augmentation de la thyroxine, augmentation de poids, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation du rapport international normalisé, augmentation du taux de lactate déshydrogénase, augmentation du taux respiratoire, biopsie bronchique, biopsie hépatique, culture de cathéter positive, diminution de la fraction d'éjection, diminution de la numération leucocytaire, diminution de la numération plaquettaire, diminution de la sécrétion de cortisol, diminution du nombre de lymphocytes, diminution du taux de la thyrotropine, études de conduction nerveuse anormales, murmure cardiaque, présence d'un bruit de galop, scan abdominal anormal, son respiratoire anormal, temps de céphaline activée prolongé, test estérase leucocytaire positif, test positif au virus du papillome humain, test positif pour le staphylocoque

Troubles du métabolisme et de la nutrition: Acidose lactique, acidose métabolique, cachexie, carence en fer, carence en folates, déficience en vitamine B1, déficience en vitamine D, déshydratation, diabète de type 2, diabète sucré, goutte, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hypercréatinémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypernatrémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophagie, hypophosphatémie, polydipsie, retard de croissance staturo-pondérale, surcharge fluidique, syndrome de lyse tumorale

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: Amyotrophie, arthrite, arthropathie, atrophie musculaire, bursite, contraction musculaire, déformation du pied, douleur à la mâchoire, douleur au flanc, douleur cervicale, douleur dorsale, douleur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique, épanchement articulaire, exostose, faiblesse musculaire, fistule, gêne musculo-squelettique, hyperextension articulaire, inconfort dans les membres, inflammation articulaire, kyste synovial, myosite, ostéo-arthrite, ostéoporose, périarthrite, raideur articulaire, raideur musculo-squelettique, sensation de lourdeur, spasmes musculaires, tendinite, trouble de la moelle épinière

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) :** Adénome colique, cancer de la vessie, cancer papillaire de la thyroïde, carcinome pancréatique, carcinome squameux, épanchement pleural malin, hémorragie de la tumeur, lymphome, lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome T périphérique non spécifié, mycosis fongoïde, papillome urétral, syndrome myélodysplasique, tumeur maligne du poumon

Affections du système nerveux : Agueusie, algie vasculaire de la face, amnésie, anosmie, aphasie, aréflexie, ataxie, céphalée d'origine sinusale, coma diabétique, compression de la moelle épinière, compression nerveuse, convulsion, crise épileptique, diminution de la perception des vibrations, dysesthésie, dysgueusie, dyspraxie, encéphalopathie, hémorragie intracrânienne, hyperesthésie, hypoesthésie, hyporéflexie, léthargie, maladie de Parkinson, migraine, migraine avec aura, migraine basilaire, migraine rétinienne, neuralgie intercostale, neuropathie périphérique motrice, neuropathie sensorimotrice périphérique, névralgie postherpès, paralysie du nerf péronier, paralysie faciale, paresthésie, parosmie, perte de connaissance, perte sensorielle, polyneuropathie, polyneuropathie démyélinisante, présyncope, radiculopathie lombaire, sensation de brûlure, signe de Lhermitte, somnolence, syncope, syndrome des jambes sans repos, syndrome du canal carpien, tremblements, trouble cognitif, trouble de l'équilibre, trouble de la mémoire, trouble extrapyramidal, trouble sensoriel, vision tubulaire

Problèmes de produits: Problème avec le dispositif d'injection, occlusion du dispositif

Affections psychiatriques: Agitation, angoisse anticipatoire, anxiété, changements d'humeur, changements de l'état mental, colère, crise de panique, dépression, désorientation, diminution de la libido, état confusionnel, état confusionnel aigu, humeur dépressive, idéation suicidaire, instabilité psychomotrice, irritabilité, stress, trouble du sommeil

Affections du rein et des voies urinaires: Chromaturie, douleur des voies urinaires, douleur rénale, douleur vésicale, dysurie, hématurie, hydronéphrose, incontinence urinaire, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, kyste rénal, lésion rénale aiguë, miction difficile, néphrolithiase, néphropathie diabétique, odeur anormale de l'urine, pollakiurie, polyurie, rétention urinaire, trouble de la miction

Affections des organes de reproduction et du sein : Aménorrhée, douleur pelvienne, douleur pénienne, douleur testiculaire, dysfonction érectile, dysménorrhée, écoulement vaginal, érythème génital, érythème vulvovaginal, gonflement du pénis, gonflement scrotal, hémorragie vaginale, hyperplasie prostatique bénigne, kyste ovarien, masse au niveau de la poitrine, ménométrorragie, ménopause artificielle, ménorragie, menstruation irrégulière, œdème génital, poitrine douloureuse au toucher, prurit vulvovaginal, sécheresse vulvo-vaginale, sensation de brûlure vulvovaginale, symptômes de la ménopause, thrombose veineuse ovarienne, trouble mamillaire

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Affection pulmonaire, asthme déclenché par l'exercice, atélectasie, augmentation des expectorations, augmentation des sécrétions bronchiques, broncho-pneumopathie chronique obstructive, bronchospasme, cavitation pulmonaire, condensation

pulmonaire, congestion des sinus, congestion des voies respiratoires, congestion nasale, détresse respiratoire, douleur pleurétique, douleur trachéale, dysphonie, dyspnée de l'effort, écoulement postnasal, embolie pulmonaire, emphysème, épanchement pleural, épistaxis, érythème pharyngien, éternuement, fibrose pulmonaire, gêne nasale, hémoptysie, hoquet, hyperréactivité bronchique, hypersécrétion des sinus paranasaux, hypertrophie amygdalienne, hyperventilation, hypoxie, inflammation amygdalienne, inflammation des voies respiratoires supérieures, insuffisance respiratoire aiguë, irritation de la gorge, kyste des sinus paranasaux, œdème laryngien, œdème pharyngien, œdème pulmonaire, pneumonie par aspiration, pneumonite, pneumothorax, respiration sifflante, rhinite d'origine allergique, rhinorrhée, sécheresse nasale, sécrétion accrue des voies respiratoires supérieures, sensation de constriction du pharynx, syndrome de toux originant des voies aériennes supérieures, tachypnée, toux d'origine allergique, toux productive, toxicité pulmonaire, trouble amygdalien, trouble des sinus, trouble trachéal

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Acné, affection unguéale, alopecia areata, ampoule, ampoule de sang, cicatrice, décoloration cutanée, décoloration unguéale, dermatite acnéiforme, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite d'origine allergique, dermatite de contact, dermatite exfoliative, douleur cutanée, ecchymose, eczéma, envie, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée exfoliative, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée morbilliforme, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, érythème, érythème noueux, érythrodysesthésie palmoplantaire, escarre de décubitus, exfoliation cutanée, fièvre miliaire, fissure cutanée, hyperhidrose, hypoesthésie faciale, jaunissement cutané, kératose actinique, kyste dermoïde, lésion cutanée, nodule cutané, œdème périorbital, ongle incarné, ongles striés, onychoclasie, onychomadèse, peau sèche, pétéchies, prurit, prurit généralisé, purpura vasculaire, sueurs nocturnes, syndrome de la dapsone, syndrome de Stevens-Johnson, télangiectasie, toxidermie, ulcère cutané, urticaire, vitiligo

Actes médicaux et chirurgicaux : Chirurgie de la cataracte, chirurgie des sinus

**Affections vasculaires :** Accès veineux difficile, anévrisme artériel périphérique, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, douleur vasculaire, embolisme, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, phénomène de Raynaud, phlébite, syndrome de la veine cave supérieure, thrombose veineuse, thrombose veineuse profonde, vasculite

# 8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

## Conclusions des essais cliniques

#### Résultats hématologiques et biologiques anormaux de l'étude 5 (ECHELON-1)

Parmi les patients traités par ADCETRIS + AVD, les résultats anormaux aux examens de laboratoire de grade III au maximum signalés pour ≥ 5 % des patients après le début de l'étude étaient : leucocytes (24 %), neutrophiles (20 %), GGT (7 %) et hémoglobine (5 %). Les résultats anormaux aux examens de laboratoire de grade IV au maximum obtenus après le début de l'étude pour les patients traités par ADCETRIS + AVD étaient : neutrophiles (31 %), leucocytes (5 %), et GGT, glucose, potassium, sodium et plaquettes (1 % pour chaque). Les résultats anormaux aux examens de laboratoire de grade IV au maximum obtenus après le début de l'étude pour les patients traités par ABVD étaient : neutrophiles (27 %), leucocytes (4 %), glucose et potassium (1 % pour chaque), et AST, créatinine, GGT et sodium (< 1 % pour chaque).

Tableau 11 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire de grade III ou supérieur obtenus après le début de l'étude 5 (ECHELON-1)

	ADCE		AE	BVD	
	Total N = 662		Total N = 659		
	Grade le p	lus élevé	Grade le	plus élevé	
	Grade III	Grade IV	Grade III	Grade IV	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
		Héma	tologie		
Hémoglobine	33 (5)	-	15 (2)	-	
Leucocytes	157 (24)	33 (5)	184 (28)	24 (4)	
Neutrophiles	135 (20)	204 (31)	186 (28)	177 (27)	
Plaquettes	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	-	
		Biod	himie		
ALT	8 (1)	-	4 (< 1)	-	
Phosphatase alcaline	3 (< 1)	-	-	-	
AST	6 (1)	-	3 (< 1)	1 (< 1)	
Bilirubine	-	-	1 (< 1)	-	
Créatinine	-	-	-	1 (< 1)	
GGT	45 (7)	5 (1)	29 (4)	1 (< 1)	
Glucose	28 (4)	7 (1)	20 (3)	6 (1)	
Magnésium	1 (< 1)	-	1 (< 1)	-	
Phosphate	19 (3)	-	8 (1)	-	
Potassium	15 (2)	3 (< 1)	10 (2)	9 (1)	
Sodium	11 (2)	2 (< 1)	11 (2)	2 (< 1)	

## Résultats hématologiques et biologiques anormaux obtenus au cours de l'étude 3 (AETHERA)

Les paramètres d'analyses de laboratoire pour lesquels des patients traités par ADCETRIS ( $\geq 5$  %) ont obtenu des résultats de grade III au maximum après le début de l'étude étaient les suivants : neutrophiles bas (20 %), leucocytes bas (11 %) et lymphocytes bas (11 %). Les patients traités par ADCETRIS ont obtenu des résultats de grade IV au maximum après le début de l'étude pour : urate élevé (4 %), neutrophiles bas (2 %), plaquettes basses (2 %), calcium bas, (2 %), ALT élevé (1 %), AST élevé (1 %), glucose élevé (1 %) et potassium bas (1 %). Les patients du groupe placebo ont obtenu des résultats de grade IV au maximum après le début de l'étude pour : neutrophiles bas (2 %), lymphocytes bas (1 %), plaquettes bas (1 %) et urate élevé (1 %).

Tableau 12 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire de grade III ou supérieur obtenus après le début de l'étude 3 (AETHERA)

		•				
	ADCETRIS		Placebo			
	N total = 167		N tota	l = 160		
	Grade le plus élevé		Grade le <sub>l</sub>	plus élevé		
	Grade III Grade IV		Grade III	Grade IV		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Hématologie						
Hémoglobine (bas)	1 (1)	-	1 (1)	-		

	ADCETRIS N total = 167 Grade le plus élevé		N tota	cebo ll = 160 plus élevé
	Grade III	Grade IV	Grade III	Grade IV
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Leucocytes (bas)	19 (11)	-	7 (4)	-
Lymphocytes (bas)	18 (11)	-	6 (4)	2 (1)
Neutrophiles (bas)	34 (20)	4 (2)	6 (4)	3 (2)
Plaquettes (bas)	5 (3)	3 (2)	6 (4)	1 (1)
		Biochimie		
ALT (élevé)	4 (2)	1 (1)	-	-
Albumine (bas)	2 (1)	-	-	-
AST (élevé)	3 (2)	1 (1)	-	-
Bilirubine (élevé)	1 (1)	-	-	-
Calcium (bas)	1 (1)	3 (2)	2 (1)	-
Créatinine (élevé)	1 (1)	-	-	-
Glucose (élevé)	4 (2)	1 (1)	1 (1)	-
Glucose (bas)	1 (1)	-	-	-
Phosphate (bas)	2 (1)	-	3 (2)	-
Potassium (élevé)	1 (1)	-	-	-
Potassium (bas)	4 (2)	2 (1)	3 (2)	-
Sodium (élevé)	1 (1)	-	-	-
Sodium (bas)	2 (1)	-	1 (1)	-
Urate (élevé)	-	6 (4)	-	2 (1)

# Résultats hématologiques et biologiques anormaux obtenus au cours de l'étude 1

Les paramètres d'analyses de laboratoire pour lesquels des patients (≥ 5 %) ont présenté un passage nouveau ou aggravé vers le grade III étaient les suivants : neutrophiles bas (12 %), lymphocytes bas (9 %), plaquettes bas (6 %), glucose élevé (6 %) et leucocytes bas (6 %). Des passages nouveaux ou aggravés vers le grade IV sont survenus pour le taux d'urate élevé, le taux de lymphocytes bas et le taux d'hémoglobine bas (1 % pour chaque). Un patient dans l'essai a obtenu un taux d'ALT et d'AST élevé de grade III.

Tableau 13 – Incidence des résultats anormaux aux examens de laboratoire nouveaux ou aggravés de grade III ou supérieur obtenus dans l'étude 1

	LH Total N = 102 Grade le plus élevé			
	Grade III Grade IV n (%) n (%)			
	Hématologie			
Hémoglobine (bas)	4 (4)	1 (1)		
Leucocytes (bas)	6 (6)	0		
Lymphocytes (bas)	7 (9)	1 (1)		

	LH Total N = 102 Grade le plus élevé		
	Grade III	Grade IV	
Noutrophilos (bas)	n (%)	<b>n (%)</b>	
Neutrophiles (bas)	12 (12)		
Plaquettes (bas)	6 (6)	0	
	Biochimie		
ALT (élevé)	1 (1)	0	
Albumine (bas)	1 (1)	0	
Calcium (bas)	1 (1)	0	
Glucose (élevé)	6 (6)	0	
Potassium (bas)	2 (2)	0	
Sodium (élevé)	1 (1)	0	
Urate (élevé)	0	1 (1)	

# Résultats hématologiques et biologiques anormaux obtenus dans l'étude 6 (ECHELON-2)

Parmi les patients traités par ADCETRIS + CHP, les résultats anormaux aux examens de laboratoire de grade III au maximum signalés chez  $\geq$  5 % des patients après le début de l'étude incluaient : lymphocytes bas (22 %), neutrophiles bas (6 %) et leucocytes bas (5%). Les résultats anormaux aux épreuves de laboratoire de grade IV au maximum obtenus après le début de l'étude pour les patients traités par ADCETRIS + CHP étaient : urate élevé (2 %), lymphocytes bas (1 %), neutrophiles bas (1 %) et glucose élevé (< 1 %).

Tableau 13 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire de grade III ou supérieur obtenus après le début de l'étude 6 (ECHELON-2)

	ADCETRIS	S + CHP	CH	ЮР
	Total N	Total N = 223		N = 226
	Grade le p	lus élevé	Grade le	plus élevé
	Grade III	Grade IV	Grade III	Grade IV
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
		Héma	tologie	
Hémoglobine (élevé)	1 (< 1)	0	0	0
Hémoglobine (bas)	9 (4)	0	13 (6)	0
Leucocytes (bas)	12 (5)	0	21 (9)	0
Lymphocytes (bas)	50 (22)	2 (1)	56 (25)	5 (2)
Neutrophiles (bas)	14 (6)	3 (1)	15 (7)	4 (2)
Plaquettes (bas)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
		Biod	himie	
ALT (élevé)	3 (1)	0	1 (< 1)	0
Albumine (bas)	2 (1)	0	3 (1)	0
Phosphatase alcaline	1 (< 1)	0	0	0
(élevé)				
Calcium (bas)	1 (<1)	0	1 (< 1)	0
Glucose (élevé)	7 (3)	1 (< 1)	6 (3)	0
Phosphate (bas)	4 (2)	0	3 (1)	0

	ADCETRIS + CHP Total N = 223 Grade le plus élevé Grade III Grade IV n (%) n (%)		CHOP Total N = 226 Grade le plus élevé		
			Grade III n (%)	Grade IV n (%)	
Potassium (bas)	3 (1)	0	2 (1)	0	
Sodium (élevé)	1 (< 1)	0	0	0	
Sodium (bas)	4 (2)	0	6 (3)	0	
Urate (élevé)	0	5 (2)	0	2 (1)	

CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone; CHP : cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone

#### Résultats hématologiques et biologiques anormaux obtenus dans l'étude 2

Les paramètres d'analyses de laboratoire pour lesquels des patients (≥ 5 %) ont présenté un passage nouveau ou aggravé vers le grade III étaient les suivants : neutrophiles bas (11 %), lymphocytes bas (12 %), plaquettes bas (5 %) et glucose élevé (5 %). Des passages nouveaux ou aggravés vers le grade IV sont survenus pour le taux d'urate élevé (4 %), le taux de calcium bas et le taux de lymphocytes bas (2 % dans chaque cas).

Tableau 14 – Incidence des résultats anormaux aux examens de laboratoire nouveaux ou aggravés de grade III ou supérieur obtenus dans l'étude 2

grade in ou superieur obtenus dans i etude 2					
	LAGC				
	Total N = 58				
	Grade le plus élevé				
	Grade III	Grade IV			
	n (%)	n (%)			
	Hématologie	·			
Leucocytes (bas)	2 (4)	0			
Lymphocytes (bas)	6 (12)	1 (2)			
Neutrophiles (bas)	6 (11)	0			
Plaquettes (bas)	3 (5)	0			
	Biochimie				
AST (élevé)	1 (2)	0			
Calcium (bas)	2 (4)	1 (2)			
Glucose (élevé)	3 (5)	0			
Sodium (bas)	1 (2)	0			
Urate (élevé)	0	2 (4)			

# Résultats hématologiques et biologiques anormaux obtenus dans l'étude 4 (ALCANZA)

Les paramètres d'analyses de laboratoire pour lesquels des patients traités par ADCETRIS ont obtenu des résultats de grade III au maximum après le début de l'étude étaient les suivants : lymphocytes bas (8 %) et plaquettes bas (2 %). Le paramètre biochimique pour lequel des patients traités par ADCETRIS ont obtenu un résultat de grade IV au maximum après le début de l'étude était l'ALT élevé (2 %). Les patients traités par ADCETRIS présentaient un maximum post-référence de grade IV pour les lymphocytes bas (2 %) et plaquettes bas (2 %). Les patients dans le groupe choix du médecin signalaient

un maximum post-référence de grade III pour : lymphocytes bas (10 %), neutrophiles bas (5 %), hémoglobine bas (3 %) et ALT élevé (2 %).

Tableau 15 – Résultats anormaux aux examens de laboratoire de grade III ou supérieur obtenus après le début de l'étude 4 (ALCANZA)

ie debat de i c	Tude 4 (ALCANZA)		1				
	ADCI	ETRIS	Choix du médecin <sup>a</sup> Total N = 62				
	Total	N = 66					
	Grade le plus élevé		Grade le p	lus élevé			
	Grade III Grade IV n (%) n (%)		Grade III n (%)	Grade IV n (%)			
	I	Hématologie					
Hémoglobine (bas)	-	-	2 (3)	-			
Lymphocytes (bas)	5 (8)	1 (2)	6 (10)	-			
Neutrophiles (bas)	-	-	3 (5)	-			
Plaquettes (bas)	1 (2)	1 (2)	-	-			
	Biochimie						
ALT (élevé)	1 (2)	-	1 (2)	-			

a. Choix du médecin : traitement par le méthotrexate ou le bexarotène

## 8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation d'ADCETRIS après sa mise en marché. Puisque les effets indésirables rapportés après la mise en marché se font sur une base volontaire à partir d'une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

**Troubles gastro-intestinaux :** pancréatite aiguë, y compris d'issue fatale. Envisager le diagnostic d'une pancréatite chez les patients présentant une douleur abdominale sévère (voir 7 Mises en garde et précautions).

**Troubles hépatobiliaires :** hépatotoxicité, y compris d'issue fatale (*voir* 7 Mises en garde et <u>précautions</u>).

**Infections et infestations :** des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) ont été signalés chez des patients sous ADCETRIS (voir 7 Mises en garde et précautions).

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** toxicité pulmonaire (*voir* <u>7 Mises en garde et précautions</u>).

**Troubles cutanés ou du tissu sous-cutané :** nécrolyse épidermique toxique (NET), y compris d'issue fatale (*voir* 7 Mises en garde et précautions).

#### 9. Interactions médicamenteuses

## 9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Les données in vitro indiquent que la monométhylauristatine E (MMAE) est un substrat et un inhibiteur de la CYP3A4/5. In vitro, les données indiquent que la MMAE est aussi un substrat d'un transporteur d'efflux : la glycoprotéine P (P-gp).

#### 9.3. Interactions médicament-comportement

On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions médicament-comportement.

#### 9.4. Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments apparaissant dans le <u>tableau 17</u> est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (les médicaments qui constituent des contre-indications).

Tableau 17 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Bléomycine	EC	Toxicité pulmonaire	
Inhibiteurs/ inducteurs puissants à la fois de la CYP3A4 et de la P-gp - kétoconazole (inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp)	EC	↑ de l'exposition à la MMAE d'environ 34 %	La MMAE est principalement métabolisée par la CYP3A (voir 10 Pharmacologie clinique).  Surveiller de près l'apparition d'effets indésirables chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 et de la P-gp en concomitance avec ADCETRIS.
		↓ de l'exposition à la MMAE d'environ 46 %	
- rifampine (inducteur puissant de la CYP3A4)			

EC: étude clinique

La coadministration d'ADCETRIS n'a pas influencé l'exposition au midazolam, un substrat du CYP3A4. La MMAE n'inhibe pas d'autres enzymes du CYP à des concentrations cliniques pertinentes (*voir* 10 Pharmacologie clinique). On ne s'attend pas à ce qu'ADCETRIS altère l'exposition aux médicaments qui sont métabolisés par les enzymes CYP3A4.

#### 9.5. Interactions médicament-aliment

Le pamplemousse possède une activité inhibitrice vis-à-vis de la CYP3A4. Aussi, la consommation de pamplemousse durant le traitement par ADCETRIS pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de la MMAE. Les patients qui prennent ADCETRIS avec du pamplemousse, du jus de pamplemousse, des produits contenant de l'extrait de pamplemousse, de la carambole, de la grenade, des oranges de Séville ou d'autres fruits similaires connus pour inhiber la CYP3A4 doivent être surveillés de près pour déceler l'apparition d'effets indésirables.

## 9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

#### 9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10. Pharmacologie clinique

#### 10.1. Mode d'action

Le CD30 est un membre de la famille du récepteur pour le facteur de nécrose des tumeurs; il s'exprime sur la surface des cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg (HRS) dans le LHc et sur les cellules du LAGCs. Le CD30 s'exprime de façon variable dans d'autres lymphomes T. L'expression de CD30 sur des tissus et cellules sains est limitée. Les données in vitro suggèrent que la signalisation par la liaison CD30-CD30L influence la survie et la prolifération des cellules.

Le brentuximab védotine est un conjugué anticorps-médicament (CAM). L'anticorps est un anticorps chimérique IgG1 dirigé contre l'antigène CD30. La MMAE est une petite molécule qui perturbe les microtubules. La MMAE est attachée de façon covalente à l'anticorps par un segment de liaison. Les données non cliniques semblent indiquer que l'activité anticancéreuse d'ADCETRIS résulte de la liaison du CAM aux cellules exprimant le CD30 suivie de l'internalisation du complexe CAM-CD30 et de la libération par clivage protéolytique de la MMAE. La liaison de la MMAE à la tubuline perturbe le réseau des microtubules à l'intérieur de la cellule, entraînant un arrêt du cycle cellulaire et la mort des cellules par apoptose. De plus, les données in vitro démontrent une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps. La libération de la MMAE par des mécanismes indépendants du CD30 et les contributions au mode d'action d'autres fonctions associées à l'anticorps n'ont pas été exclues.

## 10.2. Pharmacodynamie

#### Électrocardiographie

L'administration de brentuximab védotine n'a pas allongé l'intervalle QTc par rapport au départ, cependant de petites augmentations de l'intervalle QTc ne peuvent être exclues à cause des limites de l'étude. L'étude de l'ECG a aussi montré une diminution associée au brentuximab védotine, par rapport au départ, de l'intervalle QTc (une diminution médiane maximale par rapport au départ d'environ 7 ms [IC à 90 % : 3,5 ; 11,2]). La signification clinique de cette observation est inconnue.

## 10.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du brentuximab védotine, administré en monothérapie, a été évaluée dans les essais de phase I et dans une analyse pharmacocinétique de population portant sur les données de 314 patients atteints de LH. La pharmacocinétique de trois analytes a été déterminée : le CAM, le MMAE et les anticorps totaux. Les anticorps totaux avaient la plus grande exposition et un profil pharmacocinétique similaire à celui du CAM. Les données pharmacocinétiques du CAM et du MMAE sont résumées dans le Tableau 18 .

Tableau 18 – Paramètres pharmacocinétiques pour le CAM et la MMAE

	Dose (mg/kg)	N	ASC <sub>0-21j</sub> (jour·mcg/mL)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	t <sub>1/2</sub> (jour)	CL (L/jour)	V <sub>ss</sub> (L)
CAM	1,2	4	45,21 (63)	18,89 (27)	3,79 (11)	1,96 (105)	5,85 (260)
	1,8	12	76,65 (31)	31,98 (29)	4,43 (38)	1,76 (17)	8,21 (24)

	Dose* (mg/kg)	N	ASC <sub>0-21j</sub> (jour∙ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (jour)
MMAE	1,2	4	20,05 (215)	2,72 (272)	3,13 (28)
	1,8	12	36,07 (47)	4,97 (43)	3,60 (25)

Les données se basent sur l'analyse non compartimentale des données obtenues dans l'étude SG035-0001 (étude de phase I à augmentation progressive de la dose) et tous les paramètres pharmacocinétiques sont présentés en tant que moyennes géométriques (% du CV).

#### **Absorption**

Les concentrations maximales de CAM ont généralement été atteintes vers la fin de la perfusion. Une baisse multiexponentielle des concentrations sériques de CAM a été observée avec une demi-vie terminale d'environ 4 à 6 jours. Les expositions étaient approximativement proportionnelles aux doses, variant de 1,2 à 2,7 mg/kg. L'état d'équilibre du CAM s'est produit dans les 21 jours avec une dose d'ADCETRIS toutes les 3 semaines, en accord avec l'estimation de la demi-vie terminale. Une accumulation minimale, voire nulle, du CAM a été observée lors de l'administration de doses multiples toutes les 3 semaines.

Le délai jusqu'à la concentration maximale de la MMAE variait environ de 1 à 3 jours. De façon similaire au CAM, l'état d'équilibre de la MMAE a été atteint en 21 jours lors de l'administration d'une dose d'ADCETRIS toutes les 3 semaines. Les expositions à la MMAE ont décliné avec la poursuite de l'administration d'ADCETRIS avec environ 50 à 80 % de l'exposition à la première dose observée aux doses subséquentes.

#### Distribution

Le pourcentage de liaison in vitro de la MMAE aux protéines plasmatiques humaines variait de 68 à 82 %. Il est peu probable que la MMAE déplace ou soit déplacée par des médicaments se liant fortement aux protéines. In vitro, la MMAE a agi comme un substrat et non comme un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P (P-gp).

Chez l'humain, le volume moyen de distribution du CAM à l'état d'équilibre était d'environ 6 à 10 L. Le volume de distribution apparent caractéristique de la MMAE, estimé en se basant sur le modèle pharmacocinétique de la population, s'élevait à 44 L. La distribution de la MMAE dans l'organisme humain est inconnue.

#### Métabolisme

Les données in vivo chez l'homme semblent indiquer que seule une petite fraction de la MMAE libérée du brentuximab védotine est métabolisée. Les données in vitro indiquent que le métabolisme de la MMAE résulte principalement de l'oxydation par la CYP3A4/5. Des études in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains montrent que la MMAE inhibe la CYP3A4/5, mais pas d'autres

<sup>\*</sup> Dose de brentuximab védotine

isoformes du CYP. La MMAE n'a pas eu d'effet inducteur sur les principales enzymes CYP450 dans des cultures primaires d'hépatocytes humains.

L'espèce principale de MMAE excrétée chez l'homme était la forme intacte, donnant à penser que la MMAE a peu tendance à subir des biotransformations métaboliques. La MMAE a été excrétée dans les selles (72 %) et dans les urines (28 %) chez les patients atteints d'hémopathies malignes CD30+, bien que le bilan massique n'ait pas été atteint, avec approximativement 23,5 % de la quantité équivalente de MMAE administrée se retrouvant dans les excréments. Un métabolite non observé auparavant chez l'homme a été détecté dans les selles et les urines, mais ce métabolite était le produit de deux biotransformations déjà observées chez ce dernier.

#### Élimination

La MMAE semblait suivre la cinétique du métabolite, l'élimination de la MMAE semblant être limitée par son taux de libération du CAM. Une étude d'excrétion a été entreprise chez les patients qui ont reçu une dose de 1,8 mg/kg d'ADCETRIS. Environ 24 % de la quantité totale de MMAE contenue dans le CAM administrée durant une perfusion d'ADCETRIS a été retrouvé dans l'urine et les selles sur une période de 1 semaine. Approximativement 72 % de la MMAE recouvrée l'a été dans les selles, et la majorité de la MMAE a été excrétée sous une forme inchangée.

## Pharmacocinétique dans la polythérapie

La pharmacocinétique du brentuximab védotine (CAM, MMAE et anticorps total) en association avec AVD a été évaluée dans une étude unique de phase III menée auprès de 661 patients. L'analyse pharmacocinétique de population indiquait que le profil pharmacocinétique du brentuximab védotine était semblable à celui observé dans la monothérapie.

La pharmacocinétique du brentuximab védotine en association avec CHP a été évaluée dans une étude unique de phase III menée auprès de 217 sujets. Les paramètres pharmacocinétiques du CAM administré en polythérapie étaient semblables à ceux observés après la monothérapie. Les données étant insuffisantes, la comparaison du profil pharmacocinétique de la MMAE entre la polythérapie et la monothérapie n'a pas été possible.

#### Populations et états pathologiques particuliers

- Enfants et adolescents : La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.
- Personnes âgées: La pharmacocinétique de population d'ADCETRIS a été examinée à partir de plusieurs études, y compris à partir de données provenant de 380 patients (âgés jusqu'à 87 ans). L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique a été étudiée et ne s'est pas avérée être une covariable importante.
- **Sexe :** En se basant sur l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe ne joue pas un rôle déterminant dans la pharmacocinétique du brentuximab védotine.
- Insuffisance hépatique: Le foie est une voie d'excrétion de la MMAE. Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab védotine et de la MMAE après l'administration d'ADCETRIS à 1,2 mg/kg à des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A; n = 1), modérée (Child-Pugh B; n = 5) et sévère (Child-Pugh C; n = 1). En comparaison avec les patients ayant une fonction hépatique normale, l'exposition à la MMAE a été multipliée par environ 2,3 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale : Le rein est une voie d'excrétion de la MMAE. Une étude a évalué la

pharmacocinétique du brentuximab védotine et de la MMAE après l'administration d'ADCETRIS à 1,2 mg/kg à des patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 4), modérée (n = 3) et sévère (n = 3). En comparaison avec les patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition à la MMAE a été multipliée par environ 1,9 chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

## 10.4. Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes. La détection des anticorps est fortement liée à la sensibilité et à la spécificité de l'épreuve de dosage. De plus, l'incidence des résultats positifs à un dosage (notamment des anticorps neutralisants) peut être influencée par plusieurs facteurs tels que la méthodologie du dosage, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant l'incidence d'anticorps observée dans les études décrites ci-après à l'incidence d'anticorps observée dans d'autres études ou d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

La production d'anticorps dirigés contre le brentuximab védotine (AAT ou anticorps antithérapeutiques) a été testée à l'aide d'un immunodosage par chimiluminescence sensible.

Dans l'étude 5 (ECHELON-1), la production d'AAT a été testée chez les patients au cycle 1, avant de recevoir le traitement (au départ), et du cycle 2 jusqu'à la fin du cycle 6, ou jusqu'à la fin du traitement. Parmi les 632 patients évaluables, 568 (90 %) ont obtenu un résultat négatif pour la production d'AAT au départ, et 64 (10 %) ont obtenu un résultat positif pour la production d'AAT au départ. La plupart des patients (83 %) ont obtenu un résultat négatif pour la production d'AAT après le début de l'étude, et 17 % ont obtenu un résultat positif pour la production d'AAT à un moment ou à un autre après le début de l'étude. Parmi ceux ayant obtenu un résultat positif pour la production d'AAT, 4 patients ont montré, de façon persistante, des résultats positifs au test, et 2 de ces 4 patients avaient obtenu un résultat positif au départ.

Dans les études 1 à 3, les patients ont été testés pour la production d'anticorps dirigés contre le brentuximab védotine toutes les 3 semaines.

Dans l'étude 1, 6 patients (6 %) ont présenté des résultats positifs au test de dépistage des anticorps au départ; 35 patients (34 %) ont présenté des résultats positifs au moins une fois après le début de l'étude. En général, l'incidence des AAT était la plus élevée au cycle 2 (30 patients [30 %]), puis diminuait durant les cycles subséquents du traitement. Quatre patients ont obtenu un résultat positif lors de leur visite de fin de traitement.

Dans l'étude 2, des 56 patients évaluables pour l'immunogénicité, 2 patients (4 %) ont présenté des résultats positifs au test de dépistage des anticorps au départ; 22 patients (36 %) ont présenté des résultats positifs après le début de l'étude. En général, l'incidence de la positivité des AAT était la plus élevée au cycle 2, puis diminuait durant les cycles subséquents du traitement; 2 patients ont obtenu un résultat positif à la fin du traitement.

Dans l'étude 3 (AETHERA), 138 patients (88 %) ont obtenu des résultats négatifs pour les AAT au départ, 92 patients (59 %), des résultats négatifs pour les AAT après le début de l'étude, 36 patients (23 %) ont produit des résultats positifs pour les AAT après le début de l'étude et de façon transitoire, et 10 (6 %) ont produit des résultats positifs au test de dépistage des anticorps de façon persistante. Des 19 patients (12 %) qui ont obtenu des résultats positifs pour les AAT au départ, 7 (4 %) ont obtenu des résultats négatifs pour les AAT après le début de l'étude, 9 (6 %) ont produit, après le début de

l'étude, des résultats négatifs de façon transitoire pour les AAT et 3 patients (2 %) ont produit des résultats positifs au test de dépistage des anticorps de façon persistante.

Des réactions liées à la perfusion sont survenues plus fréquemment chez les patients qui ont produit des résultats positifs pour les AAT par rapport à ceux qui ont produit des résultats positifs ou négatifs de façon transitoire. La présence d'AAT n'était pas corrélée avec une réduction substantielle des concentrations sériques de brentuximab védotine et n'a entraîné aucune diminution de l'efficacité.

## 11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Entreposer le flacon à une température comprise entre 2 à 8 °C dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

## 12. Particularités de manipulation du produit

Il convient d'adopter les procédures de manipulation et d'élimination appropriées aux médicaments anticancéreux. Plusieurs directives ont été publiées à ce sujet.

## Partie 2: Renseignements scientifiques

## 13. Renseignements pharmaceutiques

## Substance médicamenteuse

Dénomination commune : brentuximab védotine

Nom chimique : cAC10, IgG1 chimérique liée de façon covalente à la vcMMAE; masse moyenne :

153 352 daltons

Formule développée :

Propriétés physicochimiques : La substance pharmaceutique en vrac brentuximab védotine est incolore et légèrement opalescente.

Rapport molaire moyen médicament-anticorps : 4

#### Caractéristiques du produit :

Le brentuximab védotine est un CAM (un conjugué anticorps-médicament) composé d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD30 (cAC10) lié de façon covalente par un segment de liaison clivable par voie enzymatique à la monométhylauristatine E ou MMAE (une petite molécule à activité antimitotique puissante). Le cAC10 est produit par culture cellulaire d'ovaires de hamster chinois. La MMAE (petite molécule) attachée au segment de liaison clivable par voie enzymatique (maleimidolcaproyl-valine-citrulline-p-aminobenzyloxycarbonyl-MMAE, vcMMAE) est produite par synthèse chimique. Le brentuximab védotine est produit par conjugaison chimique du cAC10 à la vcMMAE.

## 14. Études cliniques

## 14.1. Études cliniques par indication

Lymphome de Hodgkin (LH)

LH de stade III ou IV qui n'a jamais été traité auparavant

Tableau 19 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le LH jamais traité auparavant

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge <sup>a</sup> (tranche)	Sexe
Étude 5 : ECHELON- 1)	Étude de phase III sans insu et à répartition aléatoire comparant le schéma A + AVD au schéma ABVD en	ADCETRIS + AVD :  ADCETRIS à 1,2 mg/kg administré par voie i.v. toutes les 2 semaines, jusqu'à un maximum de 12 doses + AVD	n = 664	35 (18- 82) ans	57 % d'hommes 43 % de femmes
	tant que traitement de première intention pour des patients atteints d'un syndrome de Hodgkin classique au stade avancé	ABVD: toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 12 doses	n = 670	37 (18- 83) ans	59 % d'hommes 41 % de femmes

a. Âge médian; ADCETRIS + AVD : ADCETRIS + doxorubicine (A), vinblastine (V) et dacarbazine (D); ABVD : doxorubicine (A), bléomycine (B), vinblastine (V) et dacarbazine (D); i.v. : intraveineuse

L'efficacité d'ADCETRIS en association avec AVD pour le traitement de patients atteints d'un HL de stade III ou IV qui n'a jamais été traité auparavant a été évaluée au cours d'un essai randomisé, ouvert, à 2 groupes et multicentrique. Sur un total de 1334 patients, 664 ont été répartis de façon aléatoire dans le traitement par ADCETRIS + doxorubicine (A), vinblastine (V) et dacarbazine (D) [ADCETRIS + AVD]; et 670 patients ont été répartis de façon aléatoire dans le traitement par A + bléomycine (B) + V + D [ABVD]. Les patients du groupe ADCETRIS + AVD ont été traités par ADCETRIS à 1,2 mg/kg administré par voie intraveineuse sur 30 minutes, toutes les 2 semaines, jusqu'à un maximum de 12 doses + AVD. Les patients du groupe ABVD ont été traités toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 12 doses d'ABVD. Le critère principal était la survie sans progression modifiée (SSP modifiée) déterminée par un comité d'examen indépendant (CEI). Un événement de SSP modifiée est défini comme étant une progression de la maladie, un décès ou l'administration d'un traitement anticancéreux supplémentaire pour les patients qui ne sont pas en rémission complète (RC) après la fin du traitement. Le critère secondaire clé était la survie globale (SG).

Au moment du diagnostic, les patients présentaient une maladie de stade III (36 %) ou IV (64 %), et 62 % avaient une atteinte extraganglionnaire. La plupart des patients étaient de sexe masculin (58 %) et blancs (84 %). L'âge médian était de 36 ans (min.-max., 18 à 83); 122 patients (9 %) étaient âgés de

Tableau 20 – Résumé des caractéristiques des patients et de la maladie au départ dans l'étude 5 (ECHELON-1)

(ECHELON-1)		
	ADCETRIS + AVD	ABVD
	n = 664	n = 670
Âge, ans		
Médiane (minmax.)	35 (18-82)	37 (18-83)
≥ 65, n (%)	60 (9)	62 (9)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	259 (39)	262 (39)
2	28 (4)	26 (4)
Données manquantes	1	4
Stade du LH au moment du diagnostic initial, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Sans objet	1 (< 1)	1 (< 1)
Données manquantes	0	2
Atteinte extraganglionnaire au moment du diagnostic,		
n (%)	411 (62)	416 (62)
Facteurs de risque selon l'IPFP, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Atteinte de la moelle osseuse au moment du	147 (22)	151 (23)
diagnostic ou de l'entrée dans l'étude		
Symptômes B	399 (60)	381 (57)

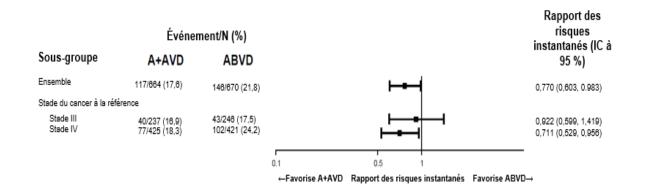
Les résultats d'efficacité pour l'étude 5 sont résumés dans le Tableau 21. L'étude 5 (ECHELON-1) a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP modifiée évaluée par le comité d'examen indépendant (CEI) avec une réduction de 23 % du risque d'événements de SSP modifiée dans le groupe ADCETRIS + AVD en comparaison avec le groupe ABVD (valeur p = 0,035). La SSP modifiée médiane déterminée par le CEI n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement. Le taux de SSP modifiée à 2 ans était de 82,1 % (IC à 95 % : 78,8 à 85) dans le groupe ADCETRIS + AVD en comparaison à 77,2 % dans le groupe ABVD (IC à 95 % : 73,7 à 80,4). Pour les patients dont la maladie était au stade IV, l'amélioration de la SSP modifiée, évaluée par le CEI, a démontré une réduction de 29 % du risque d'événements de SSP modifiée dans le groupe ADCETRIS + AVD en comparaison avec le groupe ABVD. La SSP modifiée médiane déterminée par le CEI n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement. Le taux de SSP modifiée à 2 ans était de 82 % (IC à 95 % : 77,8 à 85,5) dans le groupe ADCETRIS + AVD en comparaison à 75,3 % dans le groupe ABVD (IC à 95 % : 70,6 à 79,3).

Tableau 16 – Résultats de l'efficacité selon le CEI chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin de stade III ou IV iamais traité auparavant (étude 5 : ECHELON-1)

	Ро	pulation glo	obale	Patients a	tteints de	LH de stade IV
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Rapport des risques instantanés stratifié <sup>2</sup> et valeur p <sup>3</sup>	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Rapport des risques instantanés non stratifié
SSP modifiée <sup>1</sup>						
Nombre d'événements (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (IC à 95 % [0,60, 0,98])	77 (18)	102 (24)	0,71 (IC à 95 % [0,53, 0,96])
Médiane (mois) (IC à 95 %)	NE*	NE*	valeur <i>p</i> = 0,035	NE*	NE*	

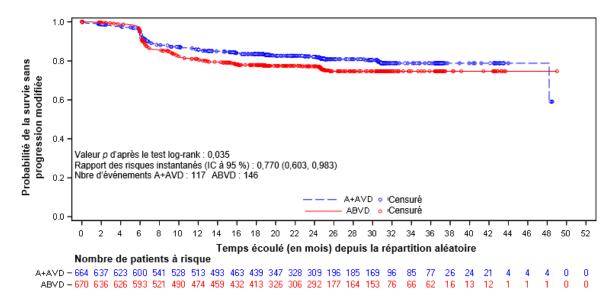
- 1. Au moment de l'analyse, la durée médiane du suivi pour les deux groupes était de 24,6 mois.
- 2. Le rapport des risques instantanés (ADCETRIS + AVD/ABVD) et les intervalles de confiance à 95 % se basent sur un modèle de régression des risques proportionnels stratifié de Cox avec des facteurs de stratification par région et le nombre de facteurs de risque selon l'International Prognostic Factor Project (IPFP) au départ et avec le traitement en tant que variable explicative dans le modèle. Le rapport des risques instantanés < 1 favorise le groupe ADCETRIS + AVD.
- 3. La valeur p est obtenue par un test du log-rank stratifié avec des facteurs de stratification (IPFP) par groupe et par région; alpha = 0,05.

Figure 1 – Rapport des risques instantanés pour la survie sans progression modifiée, évaluée par le comité d'examen indépendant, sur l'ensemble et par sous-groupes du cancer au stade III et au stade IV (étude 5 : ECHELON-1)



<sup>\*</sup> NE : non estimable

Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la maladie modifiée évaluée par le comité d'examen indépendant (étude 5 : ECHELON-1)



Une deuxième analyse provisoire de la SG, prévue par le protocole, a été réalisée après la survenue de 103 décès (39 décès dans le groupe ADCETRIS + AVD, 64 dans le groupe ABVD). Il en est ressorti que le traitement par ADCETRIS + AVD avait prolongé significativement la SG, ce dont témoigne la valeur p bilatérale (0,009) calculée au moyen d'un test de Mantel-Haenszel stratifié [seuil : p < 0,0365]. Le rapport des risques instantanés (RRI) stratifié était de 0,59 (IC à 95 % : 0,396-0,879), ce qui indique une réduction de 41 % du risque de mortalité chez les patients traités par ADCETRIS + AVD. La SG médiane n'a été atteinte dans aucun groupe de traitement. Chez les patients atteints d'une maladie de stade III, le RRI était de 0,863 (IC à 95% : 0,452-1,648). Chez les patients atteints d'une maladie de stade IV, le RRI était de 0,478 (IC à 95 % : 0,286-0,799).

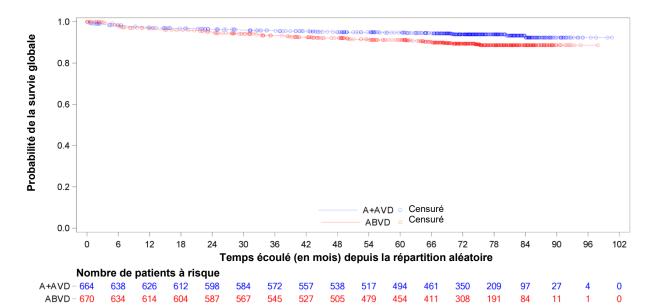


Figure 3 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (étude 5 : ECHELON-1)

## Traitement de consolidation du LH

Tableau 17 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le traitement de consolidation du lymphome de Hodgkin

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âgeª (tranche)	Sexe
Étude 3 : AETHERA	Étude clinique comparative avec placebo de phase III, à double insu et avec	1,8 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles	ADCETRIS n = 165	33 (18- 71) ans	46 % d'hommes 54 % de femmes
	répartition aléatoire		Placebo n = 164	32 (18- 76) ans	59 % d'hommes 41 % de femmes

a. Âge médian; i.v. : intraveineuse

L'efficacité d'ADCETRIS chez les patients atteints de LH présentant un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après une GACS a été étudiée dans un essai de phase III à répartition aléatoire, en double insu et contrôlé par placebo. Trois cent vingt-neuf (329) patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit le placebo soit ADCETRIS à raison de 1,8 mg/kg administré par voie intraveineuse sur 30 minutes, toutes les 3 semaines, pendant un maximum de 16 cycles, en commençant de 30 à 45 jours après la GACS. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la réponse après le traitement de première intention et par rapport au plus récent

traitement de sauvetage reçu avant la GACS. Les patients dans le groupe placebo montrant une progression de la maladie (PM) pouvaient, selon le jugement de l'investigateur, recevoir ADCETRIS dans le cadre d'un essai distinct. Le critère principal était la survie sans progression (SSP) déterminée par le comité d'examen indépendant. Les évaluations cliniques du lymphome ont été effectuées à chaque cycle durant le traitement, tous les 3 mois durant le suivi jusqu'au 24<sup>e</sup> mois, puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt de l'étude.

Les sujets ont été inscrits s'ils répondaient à au moins un des trois critères utilisés pour définir le risque accru de rechute ou de progression après la GACS : réfractaires au traitement de première intention, en rechute moins de 12 mois après le traitement de première intention ou en rechute après plus de 12 mois avec atteinte extraganglionnaire. Les patients devaient avoir connu une rémission complète (RC), une rémission partielle (RP) ou une maladie stable (MS) en réponse au plus récent traitement de sauvetage pris avant la GACS.

La majorité de la population étudiée était réfractaire ou en rechute moins de 12 mois après le traitement de première intention et présentait au moins 1 facteur de risque, notamment les symptômes B après le traitement de première intention, une maladie extraganglionnaire, au moins 2 traitements de sauvetage précédents, ou une RP ou une MS au plus récent traitement de sauvetage par GACS.

Tableau 18 – Résumé des caractéristiques des patients et de la maladie au départ dans l'étude 3 (AETHERA)

(ALTIENA)	ADCETRIS	Placebo
Caractéristiques des patients	n = 165	n = 164
Âge médian (plage)	33 (18-71) ans	32 (18-76) ans
Sexe	76 hommes (46 %)/	97 hommes (59 %)/
	89 femmes (54 %)	67 femmes (41 %)
Indice fonctionnel ECOG		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)
2ª	1 (1 %)	0 (0 %)
Nombre de traitements de sauvetage à		
action générale antérieurs		
1	94 (57 %)	86 (52 %)
≥ 2 (minmax., 2 à 7)	71 (43 %)	79 (48 %)
Caractéristiques de la maladie		
État du LH après le traitement de première		
intention <sup>b</sup>		
Réfractaire	99 (60 %)	97 (59 %)
En rechute < 12 mois	53 (32 %)	54 (33 %)
En rechute ≥ 12 mois avec atteinte	13 (8 %)	13 (8 %)
extraganglionnaire		
Meilleure réponse au traitement de		
sauvetage avant la GACS <sup>c</sup>		
Réponse complète	61 (37 %)	62 (38 %)
Réponse partielle	57 (35 %)	56 (34 %)
Maladie stable	47 (28 %)	46 (28 %)
En rechute avec atteinte extraganglionnaire	54 (33 %)	53 (32 %)
avant la GACS		
Symptômes B après un traitement de	47 (28 %)	40 (24 %)
première intention		

a. Le patient montrait un indice fonctionnel ECOG de 1 au moment de la répartition aléatoire, celui-ci s'est aggravé pour atteindre 2 avant la première dose du traitement de l'étude.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 24. La survie sans progression (SSP) a été calculée à partir de la répartition aléatoire jusqu'à la date de la progression de la maladie ou du décès (toutes causes confondues). La durée médiane de suivi de la SSP à partir de la répartition aléatoire était de 22 mois (min.-max., 0 à 49). L'étude 3 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par le comité d'examen indépendant (CEI) et une augmentation de la SSP médiane dans le groupe ADCETRIS par rapport au groupe placebo.

Une analyse provisoire de la survie globale menée après une observation de 30 mois (plage, 0 à 50) a démontré que 53 des patients (16 %) étaient décédés : 28 patients sur 165 (17 %) dans le groupe ADCETRIS contre 25 patients sur 164 (15 %) dans le groupe placebo. L'interprétation des données

b. Réfractaire ou en rechute à la fin du traitement de première intention par chimiothérapie standard ou par une association de traitements.

c. Selon les critères de Cheson (2007 Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma)

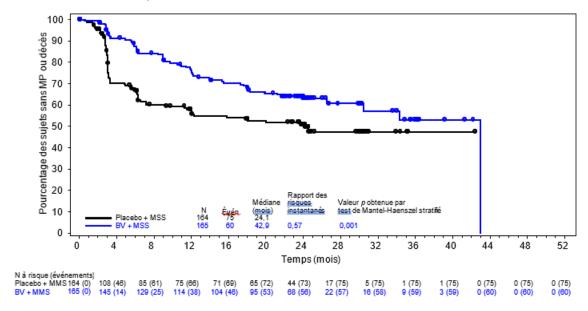
provisoires de la survie globale est limitée par le petit nombre d'événements observés durant la période relativement courte de suivi et le taux élevé de passage à ADCETRIS dans le groupe placebo (72 des 136 patients qui ont reçu un traitement subséquent).

Tableau 19 – Résultats de l'efficacité chez les patients recevant un traitement de consolidation pour le LH (étude 3 : AETHERA)

Survie sans progression de la maladie selon le	ADCETRIS	Placebo
CEI	n = 165	n = 164
Nombre d'événements (%)	60 (36)	75 (46)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	42,9° (30,4; 42,9°)	24,1 (11,5, NE <sup>b</sup> )
Rapport des risques instantanés stratifié <sup>c</sup>	0.57.40	10. 0.04)
(IC à 95 %)	0,57 (0,4	10; 0.81)
Test de Mantel-Haenszel stratifié, valeur $p^{ m d}$	0,0	001

- a. Estimations non fiables
- b. NE: non estimable
- c. Comparaison d'ADCETRIS au placebo. RRI < 1 d'après le modèle des risques proportionnels stratifié de Cox ajusté en fonction de l'état du LH suivant le traitement de première intention et la meilleure réponse clinique au plus récent traitement de sauvetage pris avant la GSCA.
- d. Calculée selon les facteurs de stratification (voir remarque c).

Figure 4 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la maladie évaluée par le comité d'examen indépendant (étude 3 : AETHERA)



BV : brentuximab védotine; MSS : meilleurs soins de soutien

Des analyses exploratoires a posteriori ont été effectuées afin d'évaluer l'association possible entre le nombre de facteurs de risque présents au départ et la survie sans progression (SSP). Dans les analyses des SSP selon le CEI stratifiées par le nombre de facteurs de risque présents au départ, la proportion de patients présentant ≥ 2 facteurs de risque et une progression de la maladie ou qui sont décédés était de 36,1 % (52 sur 144) dans le groupe ADCETRIS et de 50 % (68 sur 136) dans le groupe placebo. Les

proportions correspondantes pour les patients ayant 1 facteur de risque étaient de 42,9 % (9 sur 21) dans le groupe ADCETRIS et de 28,6 % (8 sur 28) dans le groupe placebo. Ces résultats doivent être interprétés avec circonspection étant donné les limitations inhérentes associées à l'analyse exploratoire a posteriori de sous-groupes.

#### LH en rechute ou réfractaire

Tableau 20 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le LH en rechute/réfractaire

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âgeª (tranche)	Sexe
Étude 1	Étude multicentrique ouverte et non comparative de phase II	1,8 mg/kg d'ADCETRIS par voie i.v. toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles	n = 102	31 (15-77) ans	47 % d hommes 53% de femmes

a. Âge médian; i.v. : intraveineuse

L'efficacité d'ADCETRIS chez les patients atteints de LH en rechute ou réfractaire a été évaluée dans une étude pivot, ouverte, à groupe unique et multicentrique. Cent deux patients ont été traités par ADCETRIS à 1,8 mg/kg, administré sur 30 minutes toutes les 3 semaines par voie intraveineuse, pendant un maximum de 16 cycles. Un comité d'examen indépendant (CEI) a effectué les évaluations de l'efficacité; celles-ci comprenaient des mesures cliniques et radiographiques du taux de réponse globale (TRG = rémission complète [RC] + rémission partielle [RP]) et de la durée de la réponse. Les mesures radiographiques incluaient une tomodensitométrie (TDM) et une tomographie par émission de positrons (TEP) telles que définies dans les critères de réponses révisés de 2007 pour le lymphome malin.

Tableau 21 – Résumé des caractéristiques des patients et de la maladie au départ dans l'étude 1

	LH
Caractéristiques des patients	N = 102
Âge médian, ans (minmax.)	31 (15-77)
Sexe	48 hommes (47 %)/ 54 femmes (53 %)
Indice fonctionnel ECOG	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
GACS précédente	102 (100 %)
Protocoles de chimiothérapie antérieurs	3,5 (1-13)
(minmax.)	
Caractéristiques de la maladie	

En rechute	59 (58 %)
Réfractaire primaire au traitement de première intention <sup>a</sup>	72 (71 %)
Réfractaire au plus récent traitement	43 (42 %)
Symptômes B au départ	35 (33 %)
Stade III au moment du diagnostic	27 (26 %)
Stade IV au moment du diagnostic	20 (20 %)

a. Une maladie réfractaire primaire est définie comme une maladie qui n'atteint pas au bout de 3 mois une rémission complète ou une maladie qui progresse dans les 3 mois après la fin du traitement de première intention.

Les résultats d'efficacité de l'étude 1 sont présentés dans le Tableau 27. La durée de la réponse est calculée à partir de la date de la première réponse jusqu'à la date de la progression de la maladie ou la date limite de collecte des données.

Tableau 22 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin (étude 1)

	N = 102		
	Pourcentage	urcentage Durée de la réponse en mois	
	(IC à 95 %)	Médiane (IC à 95 %)	Minmax.
Taux de réponse globale (TRG)	75 (65, 83)	6,7 (3,6, 14,8)	1,2+ à 26,1+
Rémission complète (RC)	32 (23, 42)	Non atteinte (12,08, NE*)	1,4 à 26,1+
Rémission partielle (RP)	42 (32, 52)	3,5 (2,2, 4,1)	1,2+ à 21,9+

Non estimable

#### **Retraitement avec ADCETRIS**

L'efficacité du retraitement chez les patients ayant précédemment répondu à ADCETRIS a été évaluée dans un essai de phase II, ouvert et multicentrique. Le retraitement avec ADCETRIS a été évalué chez 29 patients (dont 21 présentant un LH en rechute et 8 présentant un LAGCs en rechute). Vingt-sept patients ont reçu une dose de départ de 1,8 mg/kg et deux patients ont reçu une dose de départ de 1,2 mg/kg (un patient présentant un LH et l'autre patient un LAGCs), administrée toutes les 3 semaines par voie intraveineuse sur 30 minutes.

Sur les 20 patients évaluables présentant un LH, 6 (30 %) ont obtenu une RC et 6 (30 %) ont obtenu une RP avec un retraitement par ADCETRIS, pour un TRG de 60 %.

<sup>+</sup> Le suivi était en cours au moment de la soumission des données.

## Lymphome T

<u>Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), lymphome T périphérique non spécifié</u> (<u>LTP-NS</u>) exprimant le CD30 ou lymphome T angio-immunoblastique (LTAI) exprimant le CD30 non traités auparavant

Tableau 23 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le LTP exprimant le CD30 non traité auparavant

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge <sup>a</sup> (tranche)	Sexe
(ECHELON- d c c c c c c c c c c c c c c c c c c	(ECHELON- double insu et à	ADCETRIS + CHP:  ADCETRIS à 1,8 mg/kg par voie i.v., cyclophosphamide à 750 mg/m² par voie i.v., doxorubicine à 50 mg/m² par voie i.v. et prednisone à 100 mg par voie orale	n = 226	58 (18- 85) ans	59 % d'hommes 41 % de femmes
		CHOP:  Cyclophosphamide à 750 mg/m² par voie i.v., doxorubicine à 50 mg/m² par voie i.v., vincristine à 1,4 mg/m² par voie i.v. et prednisone à 100 mg par voie orale	n = 226	58 (18- 83) ans	67 % d'hommes 33 % de femmes

a. Âge médian; i.v. : intraveineuse

L'efficacité d'ADCETRIS en association avec CHP pour le traitement des patients atteints d'un LTP exprimant le CD30, qui n'avait jamais été traité auparavant, a été évaluée dans un essai multicentrique, à répartition aléatoire, en double insu, à double placebo et contrôlé par témoin actif. L'essai comprenait des patients chez qui CD30 s'exprimait dans ≥ 10 % des cellules néoplasiques, selon un dosage immunohistochimique utilisant l'anticorps Ber-H2. Le recrutement était basé sur les résultats de l'évaluation locale du degré d'expression du CD30 par des laboratoires accrédités utilisant des méthodes d'essai validées et a ensuite été confirmée par un dosage central (Ventana anti-CD30[Ber-H2]). Pour les personnes atteintes d'un lymphome anaplasique à grandes cellules ALK positif (LAGC ALK+), un index pronostique international [IPI] ≥ 2 était requis. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le type histologique (LAGC ALK positif contre tous les autres) et selon le score IPI (0-1 contre 2-3 contre 4-5).

Sur les 452 patients, 226 ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir ADCETRIS + CHP (cyclophosphamide [C], doxorubicine [D] et prednisone [P]), et 226 ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir CHOP (cyclophosphamide [C], doxorubicine [D], vincristine [O] et prednisone [P]). Les patients recevaient le traitement par voie intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pour 6 ou 8 cycles; la prednisone a été administrée par voie orale les jours 1 à 5. Le schéma posologique était le suivant :

- groupe ADCETRIS + CHP: 1,8 mg/kg d'ADCETRIS par voie intraveineuse sur 30 minutes, 750 mg/m² de cyclophosphamide par voie intraveineuse, 50 mg/m² de doxorubicine par voie intraveineuse et 100 mg de prednisone par voie orale
- groupe CHOP: 750 mg/m² de cyclophosphamide par voie intraveineuse, 50 mg/m² de doxorubicine par voie intraveineuse, 1,4 mg/m² de vincristine par voie intraveineuse et 100 mg de prednisone par voie orale

L'efficacité a été établie sur la base de la survie sans progression (SSP) déterminée par un comité d'examen indépendant (CEI). Un événement de survie sans progression était défini comme une progression, un décès (toutes causes confondues) ou le fait de recevoir une chimiothérapie anticancéreuse ultérieure pour traiter une maladie résiduelle ou progressive.

La plupart des patients étaient des hommes (63 %) et étaient blancs (62 %). L'âge médian était de 58 ans (min.-max., 18 à 85). Les sous-types de la maladie incluaient le LAGCs (70 %; 48 % ALK négatif et 22 % ALK positif), le LTP-NS (16 %), le LTAI (12 %), la leucémie ou le lymphome à cellules T de l'adulte (2 %) et le lymphome T associé à une entéropathie (< 1 %). La plupart des patients présentaient un score IPI de 2 (34 %) ou de 3 (29 %) au départ, une maladie de stade III (27 %) ou IV (53 %) et un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 (78 %).

Dans le groupe ADCETRIS + CHP, 70 % des patients ont reçu 6 cycles de traitement et 18 % des patients ont reçu 8 cycles. Dans le groupe CHOP, 62 % des patients ont reçu 6 cycles et 19 % ont reçu 8 cycles.

Les résultats d'efficacité de l'étude 6 sont présentés dans le Tableau 29. Les courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) sont présentées à la figure 4 et à la figure 5, respectivement.

Tableau 24 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LTP exprimant le CD30 (étude 6 : ECHELON-2)

Résultats déterminés par le CEI <sup>a</sup>	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	
SSP			
Nombre d'événements, n (%)	95 (42)	124 (55)	
SSP médiane, en mois (IC à 95 %)	48,2 (35,2, NE)	20,8 (12,7, 47,6)	
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,71 (0,54, 0,93)		
Valeur p <sup>c</sup>	0,011		
Survie globale <sup>d</sup>			
Nombre de décès, n (%)	51 (23)	73 (32)	
SG médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (NE, NE)	NE (54,2, NE)	
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,66 (0,46, 0,95)		

Valeur p <sup>c</sup>	0,024
-----------------------	-------

ALK : kinase du lymphome anaplasique; IC : intervalle de confiance; IPI : index pronostique international; LAGCs : lymphome anaplasique à grandes cellules systémique; NE : non estimable; SG : survie globale; SSP : survie sans progression

- a. Les critères cliniques de l'efficacité ont été testés au niveau alpha bilatéral de 0,05 par ordre hiérarchique, comme suit : SSP dans le groupe en intention de traiter (ITT), SSP dans le sous-groupe du LAGCs, taux de rémission complète, survie globale et taux de réponse objective dans le groupe ITT.
- b. Le rapport des risques instantanés (A + CHP/CHOP) et les intervalles de confiance à 95 % sont basés sur le modèle de régression de Cox stratifié à risques proportionnels avec les facteurs de stratification suivants : LAGCs à ALK positif et score de l'index pronostique international au départ.
- c. La valeur p est calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié.
- d. Lors du suivi, la survie globale médiane était de 41,9 mois dans le groupe ADCETRIS + CHP et de 42,2 mois dans le groupe CHOP.

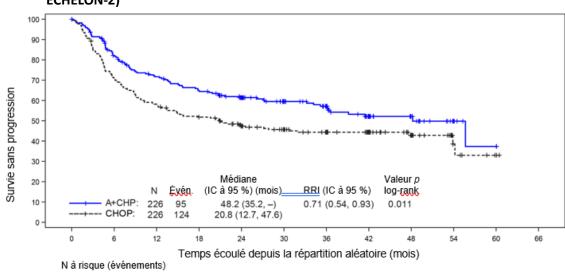


Figure 5 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CEI (étude 6 : ECHELON-2)

A + CHP: ADCETRIS plus CHP (cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone); CHOP: cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, et prednisone; RRI: rapport des risques instantanés

75(119)

64(88)

63(121)

38(93)

44(121)

24(93)

26(122)

9(94)

7(123)

2(124)

108(82)

87(116)

134(75)

112(107)

A+CHP:

CHOP:

175(39)

157(65)

0(95)

0(124)

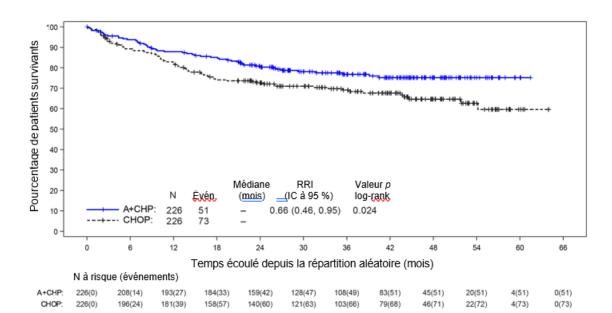


Figure 6 – Survie globale (étude 6 : ECHELON-2)

L'étude 6 (ÉCHELON 2) a révélé une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par le CEI chez les patients atteints de LAGCs dans le groupe ADCETRIS + CHP comparativement au groupe CHOP (RR: 0,59 [IC à 95 %: 0,42, 0,84]). La SSP médiane était de 55,7 mois (IC à 95 %: 48,2, NE) dans le groupe ADCETRIS + CHP comparativement à 54,2 mois (IC à 95 %: 13,4, NE) dans le groupe CHOP. Une rémission complète a été obtenue chez 68 % (IC à 95 %: 61, 74) des patients du groupe ADCETRIS + CHP comparativement à 56 % (IC à 95 %: 49, 62) des patients du groupe CHOP.

Dans les analyses exploratoires en sous-groupes, le RR pour la SSP était de 1,03 (IC à 95 % : 0,55, 1,92) et le RR pour la SG était de 1,15 (IC à 95 % : 0,58, 2,31) chez les sujets ayant un score IPI de 4-5 (A + CHP [n = 33] contre CHOP [n = 33]); le RR pour la SSP était de 0,98 (IC à 95 % : 0,51, 1,87) et le RR pour la SG était de 1,48 (IC à 95 % : 0,70, 3,11) chez les sujets ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 (A + CHP [n = 51] contre CHOP [n = 47]). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites des analyses exploratoires en sous-groupes.

## LAGCs en rechute/réfractaire

Tableau 25 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le LAGCs en rechute/réfractaire

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge <sup>a</sup> (tranche)	Sexe
Étude 2	Étude multicentrique de phase II, sans insu et à un seul groupe	ADCETRIS à 1,8 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles	n = 58	52 (14- 76) ans	57 % d'hommes 43 % de femmes

a. Âge médian; i.v. : intraveineuse

L'efficacité d'ADCETRIS chez les patients atteints d'un LAGCs, en rechute ou réfractaire, a été évaluée dans un essai ouvert, à groupe unique et multicentrique. Cet essai incluait des patients atteints d'un LAGCs qui avait rechuté ou était réfractaire après une thérapie antérieure. Cinquante-huit patients ont été traités par ADCETRIS à 1,8 mg/kg, administré pendant 30 minutes toutes les 3 semaines par voie intraveineuse, pendant un maximum de 16 cycles. Un comité d'examen indépendant a effectué les évaluations d'efficacité; celles-ci comprenaient des mesures cliniques et radiographiques du taux de réponse globale (TRG = rémission complète [RC] + rémission partielle [RP]) et de la durée de la réponse. Les mesures radiographiques incluaient une tomodensitométrie (TDM) et une tomographie par émission de positrons (TEP), telles que définies dans les critères de réponses révisés de 2007 pour le lymphome malin.

Tableau 26 – Résumé des caractéristiques des patients et de la maladie au départ dans l'étude 2

Countéristiques des matients	LAGCs		
Caractéristiques des patients	N = 58		
Âge médian, ans (minmax.)	52 (14-76)		
Sexe	33 hommes (57 %) / 25 femmes (43 %)		
Indice fonctionnel ECOG			
0	19 (33 %)		
1	38 (66 %)		
GACS précédente	15 (26 %)		
Protocoles de chimiothérapie antérieurs (min	2 (1 à 6)		
max.)			
Caractéristiques de la maladie			
En rechute	29 (50 %)		
Réfractaire primaire au traitement de première	36 (62 %)		
intention <sup>a</sup>			
Réfractaire au plus récent traitement	29 (50 %)		
ALK <sup>b</sup> négatif	42 (72 %)		
Symptômes B au départ	17 (29 %)		
Stade III au moment du diagnostic	8 (14 %)		
Stade IV au moment du diagnostic	21 (36 %)		

a. Une maladie réfractaire primaire est définie comme une maladie qui n'atteint pas au bout de 3 mois une rémission complète ou une maladie qui progresse dans les 3 mois après la fin du traitement de première intention.

Les résultats d'efficacité de l'étude 2 sont présentés dans le Tableau 32. La durée de la réponse est calculée à partir de la date de la première réponse jusqu'à la date de la progression de la maladie ou la date limite de collecte des données.

Tableau 27 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (étude 2)

	N = 58			
	Pourcentage	Durée de la réponse en mois		
	(IC à 95 %)	Médiane (IC à 95 %)	Minmax.	
Taux de réponse globale (TRG)	86 (75, 94)	13,2 (5,7, NE*)	0,1 à 21,7+	
Rémission complète (RC)	59 (45, 71)	Non atteinte (13,0, NE*)	0,7 à 21,7+	
Rémission partielle (RP)	28 (17, 41)	2,0 (1,3, 3,0)	0,1 à 21+	

<sup>\*</sup> Non estimable

b. ALK: anaplastic lymphoma kinase (kinase du lymphome anaplasique)

<sup>+</sup> Le suivi était en cours au moment de la soumission des données.

## Retraitement par ADCETRIS

L'efficacité du retraitement chez les patients ayant précédemment répondu à ADCETRIS a été évaluée dans un essai de phase II, ouvert et multicentrique. Le retraitement par ADCETRIS a été évalué chez 29 patients (dont 21 présentant un LH en rechute et 8 présentant un LAGCs en rechute). Vingt-sept patients ont reçu une dose de départ de 1,8 mg/kg, et deux patients ont reçu une dose de départ de 1,2 mg/kg (un patient présentant un LH et l'autre patient un LAGCs) administrée toutes les 3 semaines par voie intraveineuse sur 30 minutes.

Sur les 8 patients atteints d'un LAGCs, 3 ont été retraités deux fois pour un total de 11 retraitements. Le retraitement par ADCETRIS a entraîné 6 RC (55 %) et 4 RP (36 %) pour un TRG de 91 %.

Tableau 28 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou le mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge <sup>a</sup> (tranche)	Sexe
Étude 4 : ALCANZA	Étude de phase III à répartition aléatoire sur le lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou le mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30	ADCETRIS:  1,8 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines	n = 64	62 (22- 83) ans	52 % d'hommes 48 % de femmes
		Méthotrexate :  de 5 à 50 mg par voie orale 1 fois/semaine ou  Bexarotène :  300 mg/m² par voie orale 1 fois/jour	n = 64	59 (22- 83) ans	58 % d'hommes 42 % de femmes

a. Âge médian; i.v. : intraveineuse

L'efficacité d'ADCETRIS chez les patients présentant un mycosis fongoïde (MF) ou un lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ayant subi un traitement à action générale antérieur a été étudiée dans le cadre d'ALCANZA, un essai clinique randomisé, ouvert, multicentrique. Dans l'essai ALCANZA, cent trente-et-un (131) patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit ADCETRIS (n = 66) à la dose de 1,8 mg/kg administrée par voie intraveineuse sur 30 minutes toutes les 3 semaines soit le choix du médecin (n = 65), à savoir le méthotrexate (5 à 50 mg, par voie orale, une fois par semaine) ou le bexarotène (300 mg/m², par voie orale, une fois par jour). La répartition aléatoire a été stratifiée selon le diagnostic de référence (MF ou LAGCpc). Les patients pouvaient recevoir un maximum de 16 cycles (cycle de 21 jours) de traitement toutes les 3 semaines pour ceux recevant le brentuximab védotine ou 48 semaines de traitement pour ceux du groupe témoin.

Les patients atteints d'un LAGCpc devaient avoir reçu une radiothérapie ou un traitement à action générale antérieur et devaient avoir au moins subi une biopsie avec une expression de CD30  $\geq$  10 % telle qu'établie par immunohistochimie (IHC). Les patients atteints de MF devaient avoir reçu un traitement à action générale et avoir eu des biopsies cutanées provenant d'au moins 2 lésions distinctes, avec une expression de CD30  $\geq$  10 % pour au moins 1 biopsie telle qu'établie par IHC.

Les résultats de l'efficacité se sont basés sur 128 patients avec une expression CD30 ≥ 10 % pour au moins une biopsie (64 patients dans chaque groupe). Parmi ces 128 patients dont l'âge variait entre 22 et 83 ans (médiane, 60 ans), 55 % étaient des hommes et 85 % étaient blancs. Les patients avaient reçu une médiane de 4 traitements à action générale antérieurs (min.-max., 0 à 15), y compris une médiane de 1 traitement cutané antérieur (min.-max., 0 à 9) et 2 traitements à action générale (min.-max., 0 à 11). Au moment de leur entrée dans l'étude, les patients ont été diagnostiqués comme suit : stade I (25 %), stade II (38 %), stade III (5 %) ou stade IV (13 %). Les deux groupes étaient équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques de référence des données démographiques et des maladies.

Tableau 29 – Résumé des caractéristiques des patients et de la maladie au départ dans l'étude 4 (ALCANZA)

(ALCANZA)					
	ADCETRIS	Choix du médecina			
Caractéristiques des patients	n = 64	n = 64			
Âge médian, ans (minmax.)	62 (22-83)	59 (22-83)			
Sexe	33 hommes (52 %)/	37 hommes (58 %)/			
	31 femmes (48 %)	27 femmes (42 %)			
Indice fonctionnel ECOG					
0	43 (67 %)	46 (72 %)			
1	18 (28 %)	16 (25 %)			
2 <sup>a</sup>	3 (5 %)	2 (3 %)			
Nombre médian de traitements antérieurs					
(minmax.)					
Tous traitements confondus	4 (0 à 13)	3,5 (1 à 15)			
Traitement axé sur la peau	1 (0 à 6)	1 (0 à 9)			
Traitement à action générale	2 (0 à 11)	2 (1 à 8)			
Caractéristiques de la maladie					
MF	n = 48	n = 49			
Précoce (stade 1A-IIA)	15 (31 %)	18 (37 %)			
Avancé (stade IIB-IVB) <sup>b</sup>	32 (67 %)	30 (61 %)			
LAGCpc	n = 16	n = 15			
Peau uniquement	9 (56 %)	11 (73 %)			
Atteinte extracutanée	7 (44 %)	4 (27 %)			

a. Choix du médecin : traitement par le méthotrexate ou le bexarotène

L'efficacité a été établie en fonction de la proportion de patients obtenant une réponse objective (RC + RP) qui dure au moins 4 mois (TRG4). Le taux de réponse globale 4 (TRG4) a été déterminé par un comité d'examen indépendant (CEI) à l'aide d'un score de réponse globale (SRG) comprenant des évaluations cutanées effectuées par des investigateurs connaissant la nature du traitement administré et obtenues par le score mSWAT (modified severity-weighted assessment tool), une évaluation radiographique nodale et viscérale effectuée par le CEI, et une détection des cellules de Sézary

b. MF stade IVB, n = 7 pour ADCETRIS contre n = 0 pour choix du médecin

circulantes (patients atteints de MF uniquement) effectuée par le laboratoire central. Les mesures supplémentaires des résultats d'efficacité incluaient une proportion de patients obtenant une réponse complète (RC) selon le CEI et une survie sans progression (SSP) de la maladie selon le CEI.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 35, et les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la maladie évaluée par le CEI sont illustrées à la figure 7.

Tableau 30 – Résultats de l'efficacité chez les patients atteints d'un mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 ou d'un LAGCpc précédemment traité (étude 4 : ALCANZA)

ie CD30 od d dii LAGCPC precedeniment traite (etdde 4 : ALCANZA)				
	ADCETRIS	Choix du médecin <sup>a</sup>		
	n = 64	n = 64		
TRG4 <sup>b</sup>				
Pourcentage (IC à 95 %)	56,3 (44,1, 68,4)	12,5 (4,4, 20,6)		
Valeur $p^{ m d}$	< 0,001			
TRG	67,2 (55,7, 78,7)	20,3 (10,5, 30,2)		
RC				
Pourcentage (IC à 95 %)	15,6 (7,8, 26,9)	1,6 (0, 8,4)		
Valeur p <sup>c,d</sup>	0,0066			
RP	51,6 (39,3, 63,8)	18,8 (9,2, 28,3)		
SSP				
Nombre d'événements (%)	36 (56,3)	50 (78,1)		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	16,7 (14,9, 22,8)	3,5 (2,4, 4,6)		
Rapport des risques	0,27 (0,17, 0,43)			
instantanés (IC à 95 %)				
Test de Mantel-Haenszel	p < 0,001			
stratifié, valeur p <sup>c,d</sup>				

IC : intervalle de confiance; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse globale

- a. Choix du médecin : traitement par le méthotrexate ou le bexarotène
- b. TRG4 est défini comme la proportion de patients obtenant une réponse objective (RC + RP) qui dure au moins 4 mois.
- c. Le test de la différence du traitement a été stratifié selon le diagnostic de référence (MF ou LAGCpc).
- d. Ajusté pour la multiplicité à l'aide de la procédure de Holm pondérée.

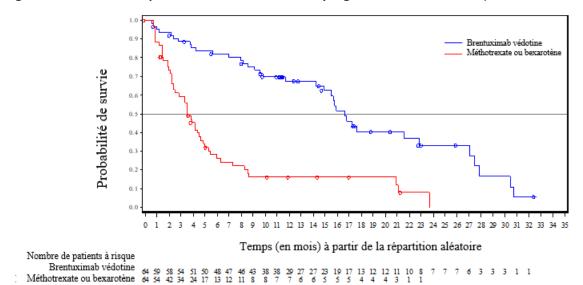


Figure 7 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la maladie (étude 4 : ALCANZA)

# 16. Toxicologie non clinique

# Toxicologie générale

# Myélotoxicité

La myélotoxicité a été la principale toxicité liée au traitement associée avec l'administration intraveineuse d'une dose unique et de doses répétées de brentuximab védotine et de MMAE, et ce, chez les singes comme chez les rats. La myélotoxicité dépendait de la dose pour les deux espèces. À des concentrations de dose élevées (jusqu'à 5 et 9 fois l'exposition systémique pour l'humain [ASC] chez le singe et le rat, respectivement), la myélotoxicité se caractérise principalement par une hypocellularité des cellules hématopoïétiques. À une exposition 3 fois supérieure à celle recommandée chez l'homme, on a observé une hypocellularité minimale et, à des doses similaires ou légèrement inférieures à celles recommandées chez l'humain, aucune hypocellularité n'a été observée dans la moelle osseuse. Au rétablissement, aucune hypocellularité n'a été notée, pour toutes les doses, ce qui indique une réversibilité complète.

# Toxicité hématologique liée à la myélotoxicité

En cohérence avec les principales observations histopathologiques (hypocellularité de la moelle osseuse et déplétion lymphocytaire) des organes cibles, on a observé chez le singe et le rat une diminution des paramètres hématologiques périphériques. Chez les singes, l'effet prédominant sur le système hématologique était une diminution des neutrophiles liée à la dose, accompagnée d'une diminution du nombre absolu de neutrophiles aux semaines 1 et 2 après chaque dose, avec un nadir à la 2<sup>e</sup> semaine et une réversibilité à la 3<sup>e</sup> semaine. En plus des effets sur les neutrophiles, on a aussi observé une diminution variable de la numération des leucocytes, des érythrocytes et des réticulocytes. Chez les rats, l'incidence démontrée sur les paramètres hématologiques incluait une réduction significative de l'érythropoïèse (numération des réticulocytes, des hématies, de l'hémoglobine et des hématocrites plus faible) entraînant une anémie non régénérative. Dans les deux semaines suivant la dose, le rétablissement complet de toutes les lignées cellulaires était évident pour

les paramètres hématologiques périphériques, ainsi que selon la cytologie et l'histopathologie de la moelle osseuse.

# Mortalité liée à la neutropénie

Une mortalité attribuée aux infections bactériennes secondaires à une neutropénie sévère a été observée chez 3 des 16 singes après l'administration d'une dose de 6 mg/kg de brentuximab védotine. La neutropénie a donc été chez les animaux la toxicité la plus significative du point de vue clinique.

Les principaux effets liés au traitement engendrés par l'administration d'une dose répétée de brentuximab védotine aux rats et aux singes (une hypocellularité de la moelle osseuse et une diminution lymphoïde) et les diminutions associées du nombre de cellules sanguines périphériques, en particulier la neutropénie sont cohérents avec la perturbation pharmacologique des microtubules causée par la MMAE.

## Neurotoxicité

Aucun signe histopathologique de neurotoxicité n'a été observé après 4 doses chez les singes ou les rats à des expositions systémiques (ASC) jusqu'à 6 fois supérieures à celles chez l'humain. Durant l'étude pharmacologique sur l'innocuité, aucun effet n'a été observé pour les paramètres neurologiques dans les 4 jours après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg de brentuximab védotine aux singes. De plus, lors d'une étude de 6 mois sur la toxicité chronique chez les singes, aucun signe histopathologique de neurotoxicité n'a été observé après l'administration de 3 mg/kg toutes les 3 semaines (à 9 reprises) de brentuximab védotine.

# Hépatotoxicité

Le traitement par brentuximab védotine et MMAE a entraîné une toxicité hépatique liée à la dose et réversible chez le rat. Une nécrose de coagulation hépatocellulaire focale et des augmentations des enzymes sériques hépatobiliaires ont été observées dès le 4<sup>e</sup> jour après l'administration de la dose chez les rats ayant reçu > 5 mg/kg de brentuximab védotine et aux doses > 0,1 mg/kg de MMAE.

## Autres toxicités

Le traitement par brentuximab védotine et MMAE a montré une déplétion lymphocytaire (thymus et rate) dépendante de la dose, réversible et une réduction du poids thymique chez les rats et les singes. En outre, le brentuximab védotine administré aux rats a entraîné des observations sporadiques et réversibles de nécrose cellulaire dans l'intestin ou le pancréas et une histiocytose alvéolaire dans les poumons.

Les anomalies dans les résultats biochimiques (autres que celles associées aux toxicités hépatiques décrites ci-dessus) après l'administration de brentuximab védotine, soit chez les rats soit chez les singes, ont été sporadiques et minimales à légères et incluaient : les élévations des protéines totales, de la globuline et du cholestérol et de légères diminutions de l'albumine.

## Génotoxicité

La MMAE s'est avérée génotoxique par un mécanisme aneugène chez le rat dans l'étude du micronoyau de la moelle osseuse. Cet effet est cohérent avec l'effet pharmacologique de la MMAE en tant qu'agent perturbant les microtubules. La MMAE ne s'est pas avérée mutagène dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) ou le test de mutation directe L5178Y sur des cellules de lymphome de souris.

## Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée pour le brentuximab védotine ou la MMAE.

# Toxicité pour la reproduction et le développement

## Embryotoxicité

Les études sur la toxicité sur le développement embryofœtal à doses répétées chez le rat ont révélé une létalité/tératogénicité. La létalité et la tératogénicité embryofœtales ont été observées chez les rats traités par brentuximab védotine à des doses de 1,2 et 4 mg/kg (tous les 3 jours × 5) et 3 et 10 mg/kg (tous les 7 jours × 2), ainsi que chez les rats traités par MMAE à 0,2 mg/kg (tous les 7 jours × 2). La toxicité embryofœtale était caractérisée par la diminution du nombre de fœtus viables, l'augmentation des résorptions précoces et de la perte postimplantation. La toxicité embryofœtale était encore plus sévère après l'administration de 10 mg/kg de brentuximab védotine qu'après l'administration de MMAE à la dose molaire équivalente (0,2 mg/kg).

Le passage transplacentaire du CAM de brentuximab védotine, des Ac totaux et de la MMAE chez les rates gravides a été exploré dans des études répétées sur le développement embryofœtal. Les résultats des deux études étaient cohérents, le CAM du brentuximab védotine, les Ac totaux et la MMAE ont traversé le placenta chez les rates après administration de brentuximab védotine. Le CAM du brentuximab védotine, les Ac totaux et la MMAE étaient détectables dans le sérum fœtal, mais à des concentrations inférieures à celles observées dans le sérum maternel au même moment et pour la même dose.

## Diminution de la fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec le brentuximab védotine ou la MMAE. Cependant, les résultats d'études sur la toxicité à doses répétées chez le rat et le macaque cynomolgus indiquent qu'il est possible que le brentuximab védotine altère la fonction reproductive et la fertilité des mâles et des femelles.

Les études à doses répétées du traitement par brentuximab védotine et MMAE chez les rats ont montré une toxicité testiculaire liée à la dose, partiellement réversible. Une dégénération des tubes séminifères, une vacuolisation des cellules de Sertoli, une spermatogenèse réduite et une aspermie ont été observées chez les rats traités par brentuximab védotine à des doses de 5 et de 10 mg/kg (toutes les semaines × 4) (environ 3 fois le taux d'exposition de la dose clinique proposée de 1,8 mg/kg) et par MMAE à 0,194 et 0,29 mg/kg/dose (toutes les semaines × 4). Dans une étude à doses répétées de brentuximab védotine (toutes les semaines × 4) à 10 mg/kg/dose, la réversibilité de la toxicité testiculaire a été démontrée après une phase de rétablissement de 16 semaines.

Bien qu'ils n'aient pas été observés avec le brentuximab védotine, des effets ovariens ont été relevés dans des études évaluant la toxicité de doses répétées d'autres CAM contenant de la MMAE. Une diminution légère ou modérée des follicules ovariens secondaires et tertiaires, voire leur absence, a été observée chez de jeunes macaques cynomolgus femelles ayant reçu des doses de 3 mg/kg ou plus 1 fois par semaine, pendant 4 semaines. Ces effets montraient des signes de rétablissement 6 semaines après l'administration de la dernière dose, et aucun changement n'a été noté en ce qui concerne les follicules primordiaux.

# Renseignements destinés aux patient·e·s

# LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT ADCETRIS<sup>MD</sup>

# (brentuximab védotine pour injection)

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui recevra **ADCETRIS**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**ADCETRIS**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

# Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Chez les patients traités par ADCETRIS, les effets secondaires graves suivants ont été signalés, et dans certains cas ils ont entraîné un décès :

- Une infection du cerveau entraînant une maladie grave et potentiellement mortelle appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)
- Des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique
- Des infections
- Une pancréatite (inflammation du pancréas)
- Des problèmes gastro-intestinaux (problèmes d'estomac et d'intestins
- Des problèmes pulmonaires

Voir ci-dessous pour les signes et les symptômes de ces effets secondaires graves. Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez un ou plusieurs symptômes décrits.

# À quoi sert ADCETRIS

ADCETRIS est utilisé pour les patients atteints de :

- lymphome de Hodgkin (LH) à un stade avancé qui n'a jamais été traité auparavant, lorsqu'utilisé en association avec une polychimiothérapie comprenant la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine;
- lymphome de Hodgkin (LH) présentant un risque élevé de progression ou de récidive; dans ce cas, ADCETRIS est utilisé comme un traitement supplémentaire après une greffe autologue de cellules souches (GACS);
- lymphome de Hodgkin (LH) qui revient après une greffe de cellules souches ou après deux types de chimiothérapie si vous ne pouvez pas recevoir une greffe de cellules souches;
- lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) exprimant le CD30 ou lymphome T angioimmunoblastique (LTAI) exprimant le

CD30, n'ayant pas déjà été traité, utilisé en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone;

- lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) qui revient après une chimiothérapie;
- lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 qui ont subi un traitement à action générale antérieur.

#### Comment fonctionne ADCETRIS

ADCETRIS contient du brentuximab védotine qui est constitué de deux types de médicaments attachés l'un à l'autre. Une partie appartient au groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux et l'autre appartient à un groupe de médicaments appelés antimitotiques. La partie anticorps monoclonal permet au médicament de trouver la cellule cancéreuse dans le corps; la partie antimitotique tue la cellule cancéreuse une fois cette dernière trouvée.

ADCETRIS s'attache à une molécule, appelée CD30, présente sur la surface des cellules cancéreuses du LH et du LAGCs, mais généralement pas sur les cellules saines. ADCETRIS pénètre alors dans les cellules cancéreuses et les tue en libérant un antimitotique qui est toxique pour les cellules cancéreuses. Bien qu'ADCETRIS s'attache généralement aux cellules cancéreuses, et non pas aux cellules saines, il peut néanmoins entraîner des effets secondaires. Discutez de ceux-ci avec votre médecin.

## Les ingrédients d'ADCETRIS sont :

Ingrédient médicinal : brentuximab védotine

Ingrédients non médicinaux : polysorbate 80, citrate de sodium et tréhalose

## ADCETRIS se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

ADCETRIS se présente en flacon à usage unique contenant 50 mg de brentuximab védotine pour injection.

# N'utilisez pas ADCETRIS dans les cas suivants :

- vous avez une allergie connue à l'un des ingrédients médicinaux ou non médicinaux;
- vous prenez couramment un autre médicament appelé bléomycine. Dans ce cas, vous devez arrêter de prendre la bléomycine avant de commencer ADCETRIS;
- vous êtes atteint(e) ou avez été atteint(e) d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ADCETRIS, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous prenez un médicament pour traiter ou prévenir les infections fongiques;
- vous prenez des antibiotiques contre la tuberculose;
- vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie ou des reins;
- vous pensez être enceinte ou essayez de devenir enceinte;

- vous allaitez;
- vous êtes allergique aux ingrédients d'ADCETRIS.

# Autres mises en garde

- Les femmes qui pourraient devenir enceintes doivent utiliser au moins 2 méthodes de contraception fiables durant le traitement par ADCETRIS et pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement. Si vous devenez enceinte pendant que vous recevez ADCETRIS, prévenez immédiatement votre médecin.
- N'allaitez pas tant que vous recevez ADCETRIS. On ne sait pas si le médicament peut passer dans le lait maternel et donc être ingéré par le bébé.
- Les hommes doivent utiliser une méthode appropriée de contraception barrière tout au long du traitement par ADCETRIS et pendant 6 mois après la fin de celui-ci.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

## Les produits suivants pourraient interagir avec ADCETRIS :

• Certains médicaments et aliments (comme le jus de pamplemousse) peuvent changer la quantité d'antimitotiques dans votre corps.

## **Comment utiliser ADCETRIS**

ADCETRIS est administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes.

#### Dose habituelle

Pour les patients atteints :

 d'un lymphome de Hodgkin à un stade avancé qui n'a jamais été traité auparavant,
 ADCETRIS est donné en association avec une polychimiothérapie comprenant la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine.

La dose habituelle est de 1,2 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 12 doses. Si vous avez une maladie de foie légère, la dose pourra être de 0,9 mg/kg. Si vous avez une maladie de foie grave ou une maladie de reins grave, évitez d'utiliser ADCETRIS. Si vous pesez plus de 100 kg, votre dose sera calculée comme si vous pesiez 100 kg. Lorsque vous recevrez ADCETRIS, il se peut que l'on vous donne un médicament qui aidera à réduire les risques d'infection. Le traitement par ADCETRIS sera arrêté si votre maladie s'aggrave ou si vous ressentez des effets secondaires inacceptables.

## Pour les patients atteints :

 d'un lymphome de Hodgkin qui présente un risque élevé de progression ou de récidive, ADCETRIS est utilisé comme un traitement supplémentaire après une greffe autologue de cellules souches (GACS);

- d'un lymphome de Hodgkin qui revient après une greffe de cellules souches ou après deux types de chimiothérapie si vous ne pouvez pas recevoir une greffe de cellules souches;
- d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) qui revient après une chimiothérapie;
- d'un lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou de certains types de mycosis fongoïde (MF) après au moins un traitement à action générale.

La dose habituelle est de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines. Si vous avez une maladie de foie légère, la dose pourra être de 1,2 mg/kg. Si vous avez une maladie de foie plus grave ou une maladie de reins grave, évitez d'utiliser ADCETRIS. Si vous pesez plus de 100 kg, votre dose sera calculée comme si vous pesiez 100 kg. Vous recevrez ADCETRIS toutes les 3 semaines. Le traitement par ADCETRIS sera arrêté si votre maladie s'aggrave, si vous ressentez des effets secondaires inacceptables ou si vous atteignez le nombre de doses recommandé.

Si vous recevez ADCETRIS après une greffe autologue de cellules souches (GACS), votre traitement commencera dans les 4 à 6 semaines qui suivront la GACS ou une fois que vous serez rétabli de la GACS. Vous continuerez le traitement par ADCETRIS pendant un maximum de 16 doses ou jusqu'à ce que la maladie s'aggrave ou si vous ressentez des effets secondaires inacceptables.

Si vous êtes atteint d'un certain type de lymphome T périphérique (LTP) qui n'a pas déjà été traité, vous recevrez ADCETRIS en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone.

## Surdose

Il est peu probable que vous receviez trop d'ADCETRIS puisque vous serez étroitement surveillé par des professionnels de la santé lors de la perfusion.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop d'ADCETRIS, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée

Si vous avez manqué votre rendez-vous pour recevoir ADCETRIS, vous devrez faire tout ce qui est en votre pouvoir pour recevoir la dose oubliée le plus rapidement possible. Les doses ne doivent pas être administrées avec un écart de moins de 3 semaines.

#### Effets secondaires possibles de l'utilisation d'ADCETRIS

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez ADCETRIS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires très fréquemment associés (≥ 10 %) à l'utilisation d'ADCETRIS :

- Nausée
- Vomissements
- Fatigue
- Diarrhée
- Perte de cheveux

- Essoufflement
- Faible quantité de globules rouges
- Faible quantité de globules blancs
- Faible quantité de plaquettes
- Constipation

- Éruption cutanée
- Démangeaisons
- Fièvre
- Gonflement des membres
- Difficulté à dormir
- Douleur aux articulations et aux muscles
- Diminution de l'appétit
- Mal de tête
- Étourdissement
- Toux
- Faible quantité de potassium dans le sang
- Perte de poids

Ces effets indésirables peuvent survenir durant et après le traitement par ADCETRIS.

# Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

	Consultez votre professionnel de la santé	
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Très fréquent (≥ 10 %)		
Lésion nerveuse : sensation de brûlure, douleur,		.,
engourdissement et picotement des mains et/ou des pieds, faiblesse, difficulté à marcher		X
Infection: fièvre de 38 °C ou plus, frissons, toux, mal de gorge ou douleur lors du passage de l'urine		Х
<b>Réaction à la perfusion :</b> fièvre, respiration sifflante ou problèmes respiratoires, frissons, nausée, toux, démangeaison, éruption cutanée, dans les 2 jours après administration de la dose	х	
<b>Lésion du foie :</b> coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux		X
Fréquent (≥ 1 à < 10 %)		
Problèmes gastro-intestinaux (estomac/intestins): douleur abdominale sévère nouvelle ou aggravée, nausée sévère, vomissements ou diarrhée sévère		х
Problèmes aux poumons : toux et essoufflement	Х	
Taux de sucre élevé dans le sang : besoin fréquent d'uriner, augmentation de la soif, vision trouble	Х	
Peu fréquent (≥ 0,1 à < 1 %)		
Pancréatite (inflammation du pancréas): symptômes tels que douleur abdominale, fièvre, nausée, vomissements		х
Syndrome de lyse tumorale : nausée, vomissements, œdème (gonflement), essoufflement, anomalie du rythme cardiaque et insuffisance rénale soudaine		Х
Rare (< 0,1 %)		
Leucoencéphalopathie multifocale progressive: changements d'humeur ou comportement inhabituel, confusion, difficulté à réfléchir, perte de mémoire,		Х

	Consultez votre professionnel de la santé	
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
modifications de la vision ou de l'élocution, diminution du contrôle d'un bras ou d'une jambe ou des sensations dans ces membres, perte d'équilibre, modifications de la démarche. Prévenez vos proches que vous suivez un traitement car ils pourraient remarquer des symptômes qui vous échappent.		
Réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens- Johnson, nécrolyse épidermique toxique): douleur cutanée généralisée inexpliquée, cloques sur votre peau et vos muqueuses, urticaire, gonflement de la langue, éruption cutanée rouge ou pourpre qui s'étend ou peau qui pèle sans explication		X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<u>Canada.ca/medicament-instrument-declaration</u>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

## Conservation

Conservez ADCETRIS entre 2 et 8 °C dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

# Pour en savoir plus sur ADCETRIS:

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<a href="https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html">https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html</a>) et sur le site Web

du fabricant (www.seagen.com) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-833-473-2436.

Le présent feuillet été rédigé par Seagen Inc.

ADCETRIS est une marque déposée de Seagen Inc. au Canada.

Importateur canadien:

Pfizer Canada SRI

17300, autoroute Transcanadienne

Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'approbation : 2025-04-08