

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **BESPONSA**^{MC}

inotuzumab ozogamicine pour injection

Poudre lyophilisée pour solution à perfusion
Fiole à dose unique de 0,9 mg

Antinéoplasique

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

Date de rédaction :
15 mars 2018

N° de contrôle de la présentation : 204077

M.C. de Pfizer Inc.
Pfizer Canada inc., licencié

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
CONSERVATION ET STABILITÉ	32
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	32
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ÉTUDES CLINIQUES	35
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	41

Pr **BESPONSA**^{MC}

inotuzumab ozogamicine pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour solution à perfusion, 0,9 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

L'inotuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament ciblant l'antigène CD22 qui se compose de trois éléments : 1) l'inotuzumab, un anticorps humanisé recombinant d'isotype IgG4 (immunoglobuline de classe G et de sous-type 4)/kappa dirigé contre le CD22; 2) la *N*-acétyl-gamma-calichéamicine, qui provoque des cassures double brin de l'ADN; et 3) un segment de liaison clivable par les acides se composant du produit de la condensation de l'acide 4-(4'-acétylphénoxy)butanoïque et du 3-méthyl-3-mercaptoputanehydrazide (appelé diméthylhydrazide), qui forme une liaison covalente entre la *N*-acétyl-gamma-calichéamicine et l'inotuzumab.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BESPONSA (inotuzumab ozogamicine pour injection) est indiqué :

- en monothérapie pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B et exprimant le CD22 récidivante ou réfractaire chez les adultes.

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans une étude clinique à répartition aléatoire sur BESPONSA dans le traitement de la LAL (étude 1), 30 (18 %) des 164 patients traités par BESPONSA avaient au moins 65 ans. Aucune différence globale particulière n'a été observée sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité de BESPONSA entre les patients de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus. Cependant, l'âge avancé a été associé à une augmentation du risque de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale (MVOH/SOS) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS*).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BESPONSA n'ont pas été établies chez les enfants (moins de 18 ans).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients du produit ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

Mises en garde et précautions importantes

- Décès non liés à une récurrence après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Décès non liés à une récurrence après une GCSH*).
- Des cas d'hépatotoxicité, incluant de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale (MVOH/SOS) pouvant être grave, mettre la vie en danger ou causer la mort, ont été observés chez des patients traités par BESPONSA (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS*).
- Des cas de dépression médullaire et de cytopénie suivies de complications, incluant des infections, des saignements et des manifestations hémorragiques pouvant être graves, mettre la vie en danger ou causer la mort, ont été observés chez des patients traités par BESPONSA (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Dépression médullaire et cytopénies*).
- Des cas de syndrome de lyse tumorale pouvant être grave, mettre la vie en danger ou causer la mort ont été observés chez des patients traités par BESPONSA (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Syndrome de lyse tumorale*).
- Réactions liées à la perfusion (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions liées à la perfusion*).
- Allongement de l'intervalle QT (*voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments allongeant l'intervalle QTc; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réactions liées à la perfusion

Dans l'étude déterminante sur la LAL (étude B1931022), des réactions liées à la perfusion, de grade 2 ou moins dans tous les cas, ont été signalées chez 4 des 164 patients (2 %; voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les réactions à la perfusion sont généralement survenues durant le 1^{er} cycle, peu de temps après la fin de la perfusion de BESPONSA, puis se sont résorbées spontanément ou sous l'effet d'une prise en charge médicale. On recommande pour tous les patients une prémédication par un corticostéroïde, un antipyrétique ou un antihistaminique avant l'administration du médicament (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**). Surveiller le patient de près pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion afin de détecter d'éventuelles réactions liées à la perfusion, qui se manifestent par des symptômes tels que la fièvre, les frissons, une éruption cutanée ou des troubles respiratoires. Si une réaction liée à la perfusion survient, interrompre la perfusion et entreprendre le traitement médical approprié. Selon la gravité de la réaction, envisager l'arrêt de la perfusion et/ou l'administration de corticostéroïdes et d'antihistaminiques. En cas de réaction liée à la perfusion grave ou mettant la vie en danger, cesser définitivement l'utilisation de BESPONSA (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**).

Décès non liés à une récurrence après une GCSH

Dans l'étude déterminante sur la LAL (étude B1931022), le taux de mortalité non liée à une récurrence après une GCSH était plus élevé chez les patients traités par BESPONSA que chez ceux ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur, ce qui a abouti à un taux de mortalité plus élevé 100 jours après la GCSH.

Au total, 79 des 164 patients (48 %) traités par l'inotuzumab ozogamicine et 35 des 162 patients (22 %) ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur ont subi une GCSH durant le suivi. Le taux de mortalité non liée à une récurrence après la GCSH était de 31 patients sur les 79 traités par BESPONSA (39 %) et de 8 patients sur les 35 ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur (23 %).

Dans le groupe BESPONSA, les causes les plus fréquentes de décès non liés à une récurrence après une GCSH comprenaient la MVOH et les infections. En effet, 5 des 18 cas de MVOH/SOS survenus après une GCSH se sont révélés mortels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité**, y compris des cas de MVOH/SOS). De plus, 6 patients présentaient un épisode actif de MVOH au moment de leur décès, lequel a été causé par une défaillance multiviscérale ou une infection (3 patients sont décédés à cause d'une défaillance multiviscérale, 2 patients, à cause d'une infection et 1 patient, à cause d'une défaillance multiviscérale et d'une infection).

Il faut surveiller de près les effets toxiques à la suite d'une GCSH, notamment les signes et les symptômes d'infection ou de MVOH (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**,

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique**, Dépression médullaire et cytopénies).

Syndrome de lyse tumorale

Dans l'étude déterminante sur la LAL (étude B1931022), un syndrome de lyse tumorale pouvant mettre la vie en danger ou causer la mort a été signalé chez 4 des 164 patients (2 %) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Chez 3 d'entre eux (3/164 patients; 2 %), il s'est avéré être de grade 3 ou 4. Dans tous les cas, il est survenu peu de temps après la fin de la perfusion de BESPONSA et s'est résorbé après l'administration d'un traitement médical.

Surveiller l'apparition de signes et de symptômes de syndrome de lyse tumorale et traiter conformément aux pratiques médicales généralement reconnues.

Effet sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines

BESPONSA a une influence modérée sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Les patients peuvent souffrir de fatigue durant le traitement par BESPONSA (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Ils doivent donc se montrer vigilants lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine.

Carcinogénèse et mutagenèse

L'inotuzumab ozogamicine a des effets génotoxiques (*voir Partie II – TOXICOLOGIE, Génotoxicité*). Aucune étude officielle n'a été menée sur le potentiel cancérigène de l'inotuzumab ozogamicine (*voir Partie II – TOXICOLOGIE, Effets cancérigènes*).

Système cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

BESPONSA est associé à un allongement de l'intervalle QTc. Dans l'étude déterminante sur la LAL (étude B1931022), des allongements de l'intervalle QT corrigés en fonction de la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fridericia (QTcF) d'au moins 60 ms par rapport aux données initiales ont été décelés chez 4 des 162 patients (3 %). Aucun des patients n'a présenté un intervalle QTcF de plus de 500 ms (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque*). Un allongement de l'intervalle QT de grade 2 a été signalé chez 2 des 164 patients (1 %). On n'a pas signalé d'allongement de l'intervalle QT de grade 3 ou plus ni de torsade de pointes (*voir EFFETS INDÉSIRABLES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque*).

Le risque d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes, est accru en cas d'allongement de l'intervalle QTc. Les torsades de pointes sont une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe. Généralement, le risque de torsades de pointes augmente avec

l'ampleur de la prolongation de l'intervalle QTc qu'entraîne le médicament. Une torsade de pointes peut être asymptomatique ou encore, le sujet peut avoir des étourdissements ou des palpitations, faire une syncope ou présenter des convulsions. Des torsades de pointes soutenues peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire pour aboutir à la mort subite par arrêt cardiaque. BESPONSA doit être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'allongement de l'intervalle QTc, ou qui y sont prédisposés, qui présentent d'autres facteurs de risque de torsade de pointes, qui prennent des médicaments ayant la réputation de prolonger l'intervalle QT ou qui présentent un déséquilibre électrolytique (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments allongeant l'intervalle QTc*). On doit maîtriser l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie avant d'amorcer un traitement par BESPONSA.

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter : le fait d'être une femme, l'âge avancé (≥ 65 ans); un intervalle QT/QTc déjà plus long que la normale; la présence de variantes génétiques ayant un effet sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, particulièrement le phénotype du syndrome du QT long congénital; les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans; les cardiopathies (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, trouble de la conduction); les antécédents d'arythmie; les déséquilibres électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou les troubles pouvant causer des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements persistants, troubles alimentaires); la bradycardie; les accidents neurologiques aigus (p. ex., hémorragie cérébrale ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); le diabète; et les atteintes du système nerveux autonome.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc doivent informer les patients de la nature des variations électrocardiographiques que ces médicaments peuvent causer et de leurs conséquences, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des mesures de prise en charge du risque et de toute autre considération pertinente concernant l'utilisation du médicament. Il faut conseiller aux patients de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé en cas d'apparition d'une douleur ou d'un inconfort à la poitrine, de changement de leurs battements de cœur, de palpitations, d'étourdissements, de vertiges, d'évanouissement ou encore de modification de la dose de leurs autres médicaments ou de prise de nouveaux médicaments.

Il est recommandé de procéder à une électrocardiographie (ECG) et à un dosage des électrolytes avant d'instaurer le traitement par BESPONSA et d'en faire le suivi périodiquement par la suite (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire, Fonction cardiaque*).

Allongement de l'intervalle PR

Un allongement de l'intervalle PR a été constaté à l'ECG chez des patients traités par BESPONSA (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments allongeant l'intervalle PR**).

Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent déjà une anomalie du système de conduction cardiaque (p. ex., bloc auriculo-ventriculaire [AV] marqué du premier degré ou bloc AV du deuxième ou du troisième degré) ou qui ont des antécédents de troubles du rythme cardiaque (p. ex., tachyarythmie).

Système hématopoïétique

Dans l'étude déterminante sur la LAL (étude B1931022), certains patients ont pris des médicaments afin de réduire leur nombre de lymphoblastes circulants avant de recevoir leur première dose (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Dépression médullaire et cytopénies

Dans l'étude déterminante sur la LAL (étude B1931022), on a signalé chez les patients traités par BESPONSA des cas de neutropénie, de thrombopénie, d'anémie, de leucopénie, de neutropénie fébrile, de lymphopénie et de pancytopénie qui ont parfois mis la vie en danger (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La thrombopénie et la neutropénie ont été signalées respectivement chez 83 (51 %) et chez 81 (49 %) des 164 patients. Des cas de thrombopénie et de neutropénie de grade 3 ont été signalés respectivement chez 23 (14 %) et chez 33 (20 %) des 164 patients. La thrombopénie et la neutropénie de grade 4 ont été respectivement signalées chez 46 (28 %) et 45 (27 %) des 164 patients. Des cas de neutropénie fébrile pouvant mettre la vie en danger ont été observés chez 43 patients sur 164 (26 %).

Des complications associées à la neutropénie et à la thrombopénie (comprenant respectivement des infections et des saignements ou des manifestations hémorragiques) ont été signalées (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des infections de nature bactérienne, virale et fongique, y compris des cas graves ayant parfois mis la vie en danger ou causé la mort, ont été signalées chez 79 des 164 patients (48 %). Des infections mortelles, notamment des cas de pneumonie, de septicémie neutropénique, de septicémie, de choc septique et de septicémie à *Pseudomonas*, ont été observées chez 8 des 164 patients (5 %).

Des saignements et des manifestations hémorragiques, la plupart d'intensité légère, ont été signalés chez 54 des 164 patients (33 %). Des cas de grade 3 ou 4 ont été observés chez 8 patients sur 164 (5 %). Un des 164 patients (1 %) a subi des saignements ou des manifestations hémorragiques de grade 5 (hémorragie intra-abdominale). La manifestation hémorragique la plus fréquente, l'épistaxis, a été signalée chez 24 patients sur 139 (15 %).

Il faut effectuer un hémogramme avant l'administration de chaque dose de BESPONSA et surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection durant le traitement par BESPONSA et après une GCSH (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique, Dépression médullaire et cytopénies et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire, Système hématopoïétique*) ainsi que de saignement, d'hémorragie ou d'autres effets associés à la dépression médullaire au cours du traitement par BESPONSA. S'il y a lieu, administrer un traitement anti-infectieux prophylactique et procéder à des tests de dépistage pendant le traitement par BESPONSA et après la fin de celui-ci. La prise en charge des patients gravement atteints d'infection, de saignement, d'hémorragie ou d'autres effets associés à la dépression médullaire, y compris la neutropénie ou la thrombopénie grave, peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive du traitement par BESPONSA ou une réduction de la dose administrée (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS

Dans l'étude déterminante sur la LAL (étude B1931022), on a signalé chez les patients traités par BESPONSA des cas d'hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS grave ayant mis la vie en danger ou ayant parfois causé la mort, et des augmentations des taux relevés lors des épreuves de la fonction hépatique (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Vingt-trois des 164 patients (14 %) ont été atteints d'une MVOH/d'un SOS au cours du traitement, après celui-ci ou après une GCSH qui a eu lieu à la suite du traitement. Des résultats anormaux de grade 3/4 ont été notés lors du dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de la bilirubine totale chez 7 patients sur 160 (4 %), 7 patients sur 161 (4 %) et 8 patients sur 161 (5 %), respectivement (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Au cours du traitement à l'étude ou au cours de la période de suivi, des cas de MVOH/SOS ont été signalés chez 5 (3 %) patients qui n'ont pas reçu de GCSH associée au traitement parmi les 164 patients traités. Des 79 patients qui ont subi une GCSH après le traitement (et dont 8 avaient reçu un traitement de rattrapage supplémentaire après le traitement par BESPONSA et avant de recevoir une GCSH), 18 (23 %) ont été atteints d'une MVOH/d'un SOS; 5 d'entre eux sont décédés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Décès non liés à une récurrence après une GCSH*).

Les cas de MVOH/SOS ont été signalés jusqu'à 56 jours après la prise de la dernière dose, soit au cours du traitement ou au cours de la période de suivi, chez des patients qui n'ont pas reçu de GCSH associée au traitement. La médiane du temps écoulé entre la GCSH et l'apparition des cas de MVOH/SOS était de 15 jours (min.-max. : 3-57 jours).

Les patients décrits ci-après sont exposés à un risque accru de MVOH/SOS :

- Les patients qui présentent des antécédents de MVOH/SOS ou une hépatopathie grave (p. ex., une cirrhose, une hyperplasie nodulaire régénérative, une hépatite évolutive) peuvent être exposés à un risque accru d'aggravation de l'hépatopathie ou de MVOH/SOS après le traitement par BESPONSA.
- Les patients qui ont subi une GCSH peuvent également être exposés à un risque accru de MVOH/SOS. Parmi les 5 patients qui ont présenté une MVOH/un SOS au cours du traitement par BESPONSA, mais qui n'ont pas reçu de GCSH associée au traitement, 2 patients avaient reçu une GCSH avant le traitement par BESPONSA. Cinq (46 %) des 11 patients qui ont reçu une GCSH avant et après le traitement par BESPONSA et 13 (19 %) des 68 patients qui n'en ont reçu une qu'après le traitement ont été atteints d'une MVOH/d'un SOS après la GCSH reçue après le traitement par BESPONSA.
- Les patients ayant fait l'objet d'une GCSH : l'utilisation de traitements de conditionnement comprenant 2 agents alkylants et un taux de bilirubine totale atteignant ou dépassant la limite supérieure de la normale au cours de la dernière épreuve avant la GCSH de suivi ont été significativement associés à une augmentation du risque de MVOH/SOS.
- Au nombre des autres facteurs associés à cette augmentation, notons l'âge avancé, les antécédents d'hépatopathie ou d'hépatite avant le traitement, l'administration subséquente d'un traitement de rattrapage et un nombre accru de cycles de traitement.

En raison du risque de MVOH/SOS, surtout à la suite d'une GCSH, il faut exercer une surveillance attentive des signes et des symptômes de MVOH/SOS, lesquels peuvent inclure l'augmentation du taux de bilirubine totale, l'hépatomégalie (pouvant s'accompagner de douleur), une prise de poids rapide et l'ascite. En effectuant uniquement le suivi du taux de bilirubine totale, il est possible qu'on n'arrive pas à repérer tous les patients qui présentent un risque de MVOH/SOS. Chez tous les patients, il faut effectuer des épreuves de la fonction hépatique comprenant la mesure des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine totale et de phosphatase alcaline avant et après l'administration de chaque dose de BESPONSA. Chez les patients qui présentent des valeurs anormales à ces évaluations, il est recommandé d'augmenter la fréquence des épreuves de la fonction hépatique et du suivi des signes et des symptômes d'hépatotoxicité. Chez les patients faisant l'objet d'une GCSH, surveiller de près les valeurs des épreuves de la fonction hépatique au cours du premier mois suivant la GCSH, puis diminuer la fréquence des évaluations conformément aux pratiques médicales généralement reconnues. Une hausse des résultats aux épreuves de la fonction hépatique peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive du traitement par BESPONSA ou une réduction de la dose administrée (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Il faut bien évaluer les risques et les avantages du traitement par BESPONSA avant son instauration chez les patients qui présentent des antécédents de MVOH/SOS ou une hépatopathie grave (p. ex., une cirrhose, une hyperplasie nodulaire régénérative, une hépatite évolutive). Lorsque ces patients reçoivent BESPONSA, il faut exercer une surveillance étroite des signes et des symptômes de MVOH/SOS et cesser définitivement le traitement si une telle affection

survient (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Lors du traitement par BESPONSA, il faut porter une attention particulière aux patients âgés et à ceux qui ont subi une GCSH, qui reçoivent le médicament à titre de traitement de rattrapage à une étape ultérieure de leur prise en charge et/ou qui présentent des antécédents d'hépatopathie ou d'hépatite. En raison du risque de MVOH, chez les patients qui doivent subir une GCSH, la durée recommandée du traitement par l'inotuzumab ozogamicine est de 2 cycles; un troisième cycle doit être envisagé chez les patients qui n'obtiennent pas une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) et chez qui une maladie résiduelle minimale (MRM) n'a pas été décelée après 2 cycles (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*). Il faut arrêter définitivement le traitement par BESPONSA s'il n'y a pas de RC ni de RCi ni absence de MRM avant le troisième cycle. Éviter l'utilisation de traitements de conditionnement comprenant 2 agents alkylants.

Si une MVOH/un SOS survient, cesser définitivement le traitement (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

En cas de MVOH/SOS grave, traiter conformément aux pratiques médicales généralement reconnues.

Systeme immunitaire

Immunisation

L'innocuité de l'immunisation au moyen de vaccins vivants durant ou après un traitement par BESPONSA n'a pas été évaluée. L'immunisation avec des vaccins vivants n'est pas recommandée au moins durant les 2 semaines précédant le début du traitement par BESPONSA, pendant le traitement et jusqu'au rétablissement des lymphocytes B après le dernier cycle du traitement.

Populations particulières

Femmes en âge de procréer : BESPONSA peut avoir des effets nocifs pour l'embryon ou le fœtus s'il est administré à une femme enceinte.

Chez les femmes en âge de procréer, il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant d'entreprendre le traitement par BESPONSA. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceintes et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par BESPONSA et au moins 8 mois après l'administration de la dernière dose.

En raison du potentiel génotoxique, il faut également conseiller aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par BESPONSA et au moins 5 mois après l'administration de la dernière dose.

Fertilité : D'après des observations non cliniques, le traitement par BESPONSA présente un risque d'altération de la fécondité masculine et féminine (*voir Partie II – TOXICOLOGIE, Toxicité sur la reproduction*). Les patients devraient demander conseil au sujet de la préservation de la fertilité avant de commencer le traitement.

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de BESPONSA chez la femme enceinte. Étant donné son mode d'action et les problèmes d'innocuité constatés chez des modèles animaux, BESPONSA peut avoir des effets nocifs pour l'embryon ou le fœtus (*voir Partie II – TOXICOLOGIE, Toxicité sur la reproduction*).

Les femmes enceintes, les patientes qui deviennent enceintes au cours du traitement par BESPONSA ainsi que les hommes qui reçoivent le traitement et qui ont une partenaire enceinte doivent être informés des risques possibles pour le fœtus. Il faut aviser les femmes de communiquer avec leur médecin si elles deviennent enceintes ou si elles croient l'être pendant un traitement par BESPONSA.

Femmes qui allaitent : On ne dispose d'aucune donnée sur la présence de BESPONSA ou de ses métabolites dans le lait maternel, ses effets sur l'enfant allaité ou ses effets sur la production de lait. On ne peut toutefois exclure l'existence d'un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson. Compte tenu du risque d'effets indésirables pour l'enfant allaité, une femme ne doit pas allaiter au cours du traitement par BESPONSA et au moins 2 mois après l'administration de la dernière dose (*voir Partie II – TOXICOLOGIE, Génotoxicité*).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BESPONSA n'ont pas été établies chez l'enfant (moins de 18 ans).

Personnes âgées (> 65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale en raison de l'âge (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées*). Toutefois, l'âge avancé a été associé à une augmentation du risque de MVOH/SOS après une GCSH (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS*).

Surveillance et examens de laboratoire

Expression du CD22

Avant qu'un patient puisse recevoir le traitement par BESPONSA, un dépistage validé de l'expression du CD22 doit avoir confirmé qu'il est porteur de blastes leucémiques exprimant le CD22 (> 0 %). Le dépistage des blastes leucémiques exprimant le CD22 doit être réalisé dans des laboratoires détenant une expertise reconnue dans la technique employée. Dans l'étude B1931022, tous les patients évaluable étaient atteints de LAL à précurseurs B exprimant le CD22. Les bienfaits cliniques de BESPONSA chez les patients atteints de LAL à précurseurs B n'exprimant pas le CD22 n'ont pas été établis; le traitement par BESPONSA n'est donc pas recommandé pour ces patients.

Fonction hépatique

Chez tous les patients, il faut effectuer des épreuves de la fonction hépatique avant et après l'administration de chaque dose de BESPONSA. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'hépatotoxicité et de MVOH/SOS durant et après le traitement par BESPONSA (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS**).

Systeme hématopoïétique

Il faut effectuer un hémogramme avant d'administrer chaque dose et surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection, de saignement, d'hémorragie ou d'autres effets associés à la dépression médullaire (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Systeme hématopoïétique, Dépression médullaire et cytopénies**).

Réactions liées à la perfusion

Il faut surveiller l'apparition de réactions liées à la perfusion pendant la perfusion et au moins 1 heure après la fin de la perfusion (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions liées à la perfusion**).

Fonction hépatobiliaire et pancréatique

Il faut surveiller l'augmentation des taux d'amylase et de lipase. Une éventuelle maladie hépatobiliaire doit être évaluée et traitée conformément aux pratiques médicales généralement reconnues.

Syndrome de lyse tumorale

Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes du syndrome de lyse tumorale (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Syndrome de lyse tumorale**).

Fonction cardiaque

Il est recommandé de procéder à une ECG et à un dosage des électrolytes avant d'instaurer le traitement et d'en faire le suivi périodiquement par la suite. Il faut augmenter la fréquence de la surveillance par ECG lorsque BESPONSA est administré concomitamment à un médicament ayant la réputation de prolonger l'intervalle QT ou PR ou d'abaisser la concentration des électrolytes, ou lorsqu'il est administré à un patient ayant des facteurs de risque de torsades de pointes (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Systeme cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Systeme cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle PR**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** fournit plus d'information sur les effets indésirables suivants et les mesures recommandées pour leur prise en charge :

- Décès non liés à une récurrence après une GCSH
- Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS
- Dépression médullaire et cytopénies
- Réactions liées à la perfusion
- Syndrome de lyse tumorale

- Allongement de l'intervalle QT
- Allongement de l'intervalle PR

Les effets indésirables énumérés dans la présente section concernent 164 patients atteints LAL récidivante ou réfractaire qui ont été exposés à BESPONSA dans le cadre d'une étude clinique avec répartition aléatoire visant à comparer le traitement par BESPONSA à une chimiothérapie choisie par l'investigateur (fludarabine + cytarabine + facteur stimulant la croissance des granulocytes [FLAG], mitoxantrone + cytarabine [MXN/Ara-C] ou forte dose de cytarabine [HIDAC]; étude 1; voir **Partie II – ÉTUDES CLINIQUES**, Méthodologie et caractéristiques démographiques des patients). Des 164 patients traités par BESPONSA, dont l'âge médian était de 47 ans (min.-max. : 18-78 ans), 56 % étaient des hommes, 68 % avaient reçu un traitement antérieur pour la LAL et 31 % en avaient reçu deux, 68 % étaient de race blanche, 19 % étaient asiatiques et 2 % étaient de race noire.

Chez les patients qui ont reçu BESPONSA, la durée médiane du traitement était de 8,9 semaines (min.-max. : 0,1-26,4 semaines) et le nombre médian de cycles amorcés par patient était de 3. En ce qui concerne les patients qui ont reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur, la durée médiane du traitement était de 0,9 semaine (min.-max. : 0,1-15,6 semaines), et le nombre médian de cycles amorcés par patient était de 1.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (la fréquence n'a pas été ajustée en fonction de la durée de l'exposition) chez les patients qui ont reçu BESPONSA (≥ 10 %) ont été la thrombopénie, la neutropénie, l'infection, l'anémie, la leucopénie, la fatigue, l'hémorragie, la pyrexie, les nausées, les céphalées, la neutropénie fébrile, l'augmentation des taux de transaminases, la douleur abdominale, l'augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, l'hyperbilirubinémie, la lymphopénie, la diarrhée, la constipation, les vomissements, la stomatite, l'augmentation du taux de phosphatase alcaline, la diminution de l'appétit et les frissons.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment signalés (≥ 10 %) chez les patients qui ont reçu BESPONSA ont été la neutropénie, la thrombocytopénie, la leucopénie, la neutropénie fébrile, l'anémie, l'infection, la lymphopénie et l'augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT).

On a signalé le décès (effet indésirable de grade 5 [la fréquence n'a pas été ajustée en fonction de la durée de l'exposition]) de 26 des 164 patients (16 %) traités par BESPONSA et de 16 des 143 patients (11 %) ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur. Les causes les plus fréquentes (≥ 2 patients) de décès (effet indésirable de grade 5) étaient l'évolution de la maladie, la MVOH, la pneumonie et la septicémie chez les patients traités par BESPONSA, et l'évolution de la maladie, l'insuffisance respiratoire, la défaillance multiviscérale et la septicémie chez les patients ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 39 % des patients traités par BESPONSA. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) ont été l'infection, la neutropénie fébrile, l'hémorragie, la douleur abdominale, la pyrexie, la MVOH/le SOS et la fatigue.

En tout, 26 des 164 patients (16 %) traités par BESPONSA et 9 des 143 patients (6 %) ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur ont abandonné leur traitement à cause d'un effet indésirable. De plus, la dose du traitement a été réduite à cause d'un effet indésirable chez 3 des 164 patients (3 %) traités par BESPONSA et chez 3 des 143 patients (2 %) ayant reçu une

chimiothérapie choisie par l'investigateur. Enfin, l'administration d'une dose du traitement a été repoussée à cause d'un effet indésirable chez 69 des 164 patients (42 %) traités par BESPONSA et chez 11 des 143 patients (8 %) ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur.

Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'interruption définitive du traitement chez les patients qui ont reçu BESPONSA (≥ 2 %) ont été l'infection (6 %), la thrombopénie (2 %), l'hyperbilirubinémie (2 %), l'augmentation des taux de transaminases (2 %) et l'hémorragie (2 %). Ceux qui ont causé l'interruption temporaire du traitement le plus souvent (≥ 5 %) ont été la neutropénie (17 %), l'infection (10 %), la thrombopénie (10 %), l'augmentation des taux de transaminases (6 %) et la neutropénie fébrile (5 %). Enfin, les effets indésirables qui ont entraîné une réduction de la dose de BESPONSA le plus souvent (≥ 1 %) ont été la neutropénie (1 %), la thrombopénie (1 %) et l'augmentation des taux de transaminases (1 %).

Une MVOH a été signalée durant ou après le traitement, ou encore après une GCSH consécutive au traitement, chez 23 des 164 patients (14 %) traités par l'inotuzumab ozogamicine et chez 3 des 143 patients (2 %) ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS*).

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données présentées dans le tableau 1 indiquent les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients qui ont reçu BESPONSA ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur.

Tableau 1. Effets indésirables survenus à une fréquence^a d'au moins 1 % chez les patients atteints de LAL à précurseurs B récidivante ou réfractaire qui ont reçu BESPONSA ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur (FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC)

Système, organe ou classe Effet indésirable	BESPONSA (N = 164)		FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC (N = 143 ^b)	
	Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
	%	%	%	%
Infections et infestations				
Infection ^c	48	28	76	54
Troubles sanguins et lymphatiques				
Thrombopénie ^d	51	42	61	59
Neutropénie ^e	49	48	45	43
Anémie ^f	36	24	59	47
Leucopénie ^g	35	33	43	42
Neutropénie fébrile	26	26	53	53
Lymphopénie ^h	18	16	27	26
Pancytopénie ⁱ	2	1	7	5
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	12	1	13	2
Hyperuricémie	4	2	1	0
Syndrome de lyse tumorale	2	2	3	1
Troubles neurologiques				
Céphalées ^j	28	2	27	1
Troubles vasculaires				
Hémorragie ^k	33	5	28	5
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	31	2	46	0
Douleur abdominale ^l	23	3	23	1
Diarrhée	17	1	38	1
Constipation	16	0	24	0
Vomissements	15	1	24	0
Stomatite ^m	13	2	26	3
Distension abdominale	6	0	1	0
Ascite	4	2	0	0
Troubles hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	21	5	17	6
Maladie veino-occlusive hépatique ⁿ	3	2	0	0
Effets généraux ou réaction au point d'administration				
Fatigue ^o	35	5	25	3
Pyrexie	32	3	42	6
Frissons	11	0	11	0
Épreuves de laboratoire				
Augmentation des taux de	26	7	13	5

Tableau 1. Effets indésirables survenus à une fréquence^a d'au moins 1 % chez les patients atteints de LAL à précurseurs B récidivante ou réfractaire qui ont reçu BESPONSA ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur (FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC)

Système, organe ou classe Effet indésirable	BESPONSA (N = 164)		FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC (N = 143 ^b)	
	Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
	%	%	%	%
transaminases ^p				
Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase	21	10	8	4
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	13	2	7	0
Augmentation du taux de lipase	9	4	1	1
Augmentation du taux d'amylase	5	2	1	0
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie	1	0	1	0
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion ^q	2	0	1	0

Les effets indésirables incluent les manifestations, toutes causes confondues, qui sont survenues au cours du traitement, soit après le 1^{er} jour du 1^{er} cycle et jusqu'à 42 jours après l'administration de la dernière dose de BESPONSA, mais avant le début d'un nouveau traitement anticancéreux (y compris la GCSH).

Les termes privilégiés correspondent à ceux de la version 18.1 du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

Légende : CTCAE du NCI : critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute; FLAG : fludarabine + cytarabine + facteur stimulant la croissance des granulocytes; GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques; HIDAC : forte dose de cytarabine; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; MVOH/SOS : maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale; MXN/Ara-C : mitoxantrone + cytarabine; N : nombre de patients.

^a Seuls les effets indésirables dont la fréquence était d'au moins 10 % dans le groupe BESPONSA figurent au tableau.

^b 19 patients ont été répartis au hasard mais n'ont pas reçu de schéma FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC.

^c L'infection inclut toutes les manifestations survenues dans le groupe BESPONSA qui correspondent à des termes privilégiés classés sous *Infections et infestations*.

^d Thrombopénie (termes privilégiés) : diminution de la numération plaquettaire, thrombopénie.

^e Neutropénie (termes privilégiés) : diminution du nombre de neutrophiles, neutropénie.

^f Anémie (termes privilégiés) : anémie, diminution du taux d'hémoglobine.

^g Leucopénie (termes privilégiés) : diminution du nombre de leucocytes, leucopénie, monocytopenie.

^h Lymphopénie (termes privilégiés) : diminution du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de lymphocytes B, lymphopénie.

ⁱ Pancytopenie (termes privilégiés) : insuffisance médullaire, aplasie médullaire fébrile, pancytopenie.

^j Céphalées (termes privilégiés) : céphalées, céphalées liées à une sinusite, migraine.

^k L'hémorragie inclut les manifestations signalées dans le groupe BESPONSA obtenues en effectuant une recherche standard limitée aux termes privilégiés correspondant aux hémorragies (excluant les termes liés aux analyses de laboratoire) dans le MedDRA : choc hémorragique, contusion, ecchymose, épistaxis, gastrite hémorragique, hématémèse, hématome de la muqueuse buccale, hématome sous-cutané, hématome sous-dural, hématome survenant à la suite d'une intervention, hématotympan, hématochézie, hématurie, hémorragie buccale, hémorragie conjonctivale, hémorragie du tube digestif inférieur, hémorragie du tube digestif supérieur, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdale, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intracrânienne,

Tableau 1. Effets indésirables survenus à une fréquence^a d'au moins 1 % chez les patients atteints de LAL à précurseurs B récidivante ou réfractaire qui ont reçu BESPONSA ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur (FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC)

Système, organe ou classe Effet indésirable	BESPONSA (N = 164)		FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC (N = 143 ^b)	
	Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
	%	%	%	%

hémorragie labiale, hémorragie mésentérique, hémorragie musculaire, hémorragie rectale, hémorragie sous-cutanée, hémorragie vaginale, métrorragie, pétéchie, saignement de la paupière, saignement gingival.

^l Douleur abdominale (termes privilégiés) : douleur abdominale, douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, douleur de l'œsophage, douleur hépatique, sensibilité abdominale.

^m Stomatite (termes privilégiés) : douleur buccale, douleur oropharyngée, inflammation des muqueuses, stomatite, ulcération aphteuse, ulcération buccale.

ⁿ Dans le groupe traité par BESPONSA, les cas de MVOH/SOS comprennent un patient qui n'a pas reçu de GCSH associée au traitement et chez qui la MVO est survenue le 56^e jour.

^o Fatigue (termes privilégiés) : asthénie, fatigue.

^p Augmentation des taux de transaminases (termes privilégiés) : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, hypertransaminasémie, lésion hépatocellulaire.

^q Réaction liée à la perfusion (termes privilégiés) : hypersensibilité, réaction liée à la perfusion.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Les données présentées dans le tableau 2 indiquent les anomalies biologiques cliniquement importantes signalées chez les patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire qui ont reçu BESPONSA ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur.

Tableau 2. Anomalies biologiques chez les patients atteints de LAL à précurseurs B récidivante ou réfractaire qui ont reçu BESPONSA ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur (FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC)

Anomalies biologiques	N	BESPONSA		N	FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC	
		Tous grades confondus	Grades 3/4		Tous grades confondus	Grades 3/4
		%	%		%	%
Résultats hématologiques						
Diminution de la numération plaquettaire	161	98	76	142	100	99
Diminution du taux d'hémoglobine	161	94	40	142	100	70
Diminution du nombre de leucocytes	161	95	82	142	99	98
Diminution du nombre de neutrophiles	160	94	86	130	93	88
Diminution du taux de lymphocytes (nombre	160	93	71	127	97	91

absolu)						
Résultats biochimiques						
Augmentation du taux de GGT	148	67	18	111	68	17
Augmentation du taux d'ASAT	160	71	4	134	38	4
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	158	57	1	133	52	3
Augmentation du taux d'ALAT	161	49	4	137	46	4
Augmentation du taux de bilirubine	161	36	5	138	35	6
Augmentation du taux de lipase	139	32	13	90	20	2
Hyperuricémie	158	16	3	122	11	0
Augmentation du taux d'amylase	143	15	2	102	9	1

Légende : ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; FLAG : fludarabine + cytarabine + facteur stimulant la croissance des granulocytes; GGT : gamma-glutamyl-transférase; HIDAC : forte dose de cytarabine; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; MXN/Ara-C : mitoxantrone + cytarabine; N : nombre de patients.

Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité.

Au cours d'études cliniques sur l'utilisation de BESPONSA dans le traitement de la LAL récidivante ou réfractaire, l'immunogénicité de BESPONSA a été évaluée à l'aide d'un dosage immunoenzymatique par électrochimiluminescence visant à détecter les anticorps anti-inotuzumab ozogamicine. Lorsque ces anticorps ont été décelés, une épreuve cellulaire par luminescence a été réalisée pour détecter les anticorps neutralisants.

Au cours d'études cliniques sur l'utilisation de BESPONSA dans le traitement de la LAL récidivante ou réfractaire, des anticorps anti-inotuzumab ozogamicine ont été repérés chez 7 des 236 patients (3 %). Des anticorps anti-inotuzumab ozogamicine neutralisants n'ont cependant été décelés chez aucun sujet. Il a également été déterminé que la présence d'anticorps anti-inotuzumab ozogamicine n'a pas eu d'effet sur la clairance après un traitement par BESPONSA. Le nombre de patients était trop modeste pour évaluer l'effet des anticorps anti-inotuzumab ozogamicine sur l'efficacité et l'innocuité du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude clinique n'a été effectuée afin d'évaluer les interactions médicamenteuses de BESPONSA (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Interactions médicamenteuses**).

Médicaments allongeant l'intervalle QTc : Au cours d'une étude clinique avec répartition aléatoire sur l'utilisation de BESPONSA dans le traitement de la LAL récidivante ou réfractaire (étude 1), des allongements de l'intervalle QT ont été observés chez les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT et EFFETS INDÉSIRABLES*).

L'administration concomitante de BESPONSA et d'un médicament ayant la réputation de provoquer des torsades de pointes ou de prolonger l'intervalle QT peut accroître le risque d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc. Pendant le traitement par BESPONSA, il faut cesser l'administration d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc et les remplacer par des options de rechange qui n'allongent pas l'intervalle QTc. Lorsqu'il n'est pas possible d'éviter l'administration concomitante de médicaments ayant la réputation d'allonger l'intervalle QTc, il faut effectuer un ECG et mesurer la concentration d'électrolytes avant l'amorce du traitement, après la mise en route de tout médicament ayant la réputation d'allonger l'intervalle QTc, puis périodiquement durant le traitement, en fonction du tableau clinique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT*).

Médicaments allongeant l'intervalle PR : Un allongement de l'intervalle PR a été constaté à l'ECG chez des patients traités par BESPONSA (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle PR et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque*). Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de BESPONSA et d'un médicament qui allonge l'intervalle PR.

Médicaments agissant sur les électrolytes : L'emploi concomitant de BESPONSA et de médicaments pouvant abaisser les taux d'électrolytes est à éviter dans la mesure du possible.

On doit consulter les sources d'information courantes afin de se renseigner sur les médicaments récemment homologués qui prolongent l'intervalle QTc ou PR ou qui diminuent les taux d'électrolytes, de même que sur la découverte de tels effets exercés par des médicaments plus anciens.

Interactions médicament-aliment

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre BESPONSA et des aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre BESPONSA et des herbes médicinales.

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre BESPONSA et des épreuves de laboratoire.

Interactions du médicament sur le mode de vie

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre BESPONSA et le style de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Chez les patients qui présentent des lymphoblastes circulants, on recommande d'administrer un traitement cytoréducteur d'association par hydroxyurée, corticostéroïde et/ou vincristine jusqu'à l'obtention d'un taux de blastes de tout au plus 10 000/mm³ dans le sang périphérique avant l'administration de la première dose.
- On recommande une prémédication par un corticostéroïde, un antipyrétique ou un antihistaminique avant l'administration du médicament (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*). Il faut surveiller les patients pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion afin de déceler d'éventuels symptômes de réactions liées à la perfusion (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions liées à la perfusion*).
- BESPONSA doit être reconstitué et dilué avant l'administration. Pour obtenir les directives de reconstitution et de dilution du médicament avant son administration, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Directives de reconstitution, de dilution et d'administration**.

Posologie recommandée et ajustement posologique

BESPONSA doit être administré par perfusion intraveineuse de 1 heure. Ne pas administrer BESPONSA par voie intraveineuse rapide ou en bolus.

BESPONSA doit être administré selon des cycles de 3 à 4 semaines. Chez les patients pour qui une GCSH est projetée, la durée recommandée du traitement par BESPONSA est de 2 cycles. Un troisième cycle peut être envisagé chez les patients qui n'obtiennent pas une RC ou une RCi et chez qui une MRM n'a pas été décelée après 2 cycles (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS*). Il est possible d'administrer jusqu'à 6 cycles de traitement aux patients qui ne subiront pas de GCSH après avoir obtenu une RC ou une RCi et chez qui l'absence de MRM est constatée.

Il faut arrêter le traitement chez les patients qui n'obtiennent pas une RC ou une RCi en 3 cycles.

Le tableau 3 illustre les schémas posologiques recommandés.

Durant le 1^{er} cycle, la dose totale recommandée de BESPONSA est de 1,8 mg/m², fractionnée en 3 doses administrées le 1^{er} (0,8 mg/m²), le 8^e (0,5 mg/m²) et le 15^e jour (0,5 mg/m²), et ce, pour tous les patients. La durée du 1^{er} cycle est de 3 semaines, mais elle peut être prolongée à 4 semaines si le patient obtient une RC ou une RCi et/ou s'il faut permettre au patient de se remettre des effets toxiques liés au traitement.

Pour les cycles suivants, la dose totale recommandée de BESPONSA est de 1,5 mg/m² par cycle, fractionnée en 3 doses administrées le 1^{er} (0,5 mg/m²), le 8^e (0,5 mg/m²) et le 15^e jour (0,5 mg/m²) aux patients qui ont obtenu une RC ou une RCi, ou de 1,8 mg/m² par cycle, fractionnée en 3 doses administrées le 1^{er} (0,8 mg/m²), le 8^e (0,5 mg/m²) et le 15^e jour

(0,5 mg/m²) aux patients qui n'ont pas obtenu une RC ou une RCi. La durée des cycles suivants est de 4 semaines.

Tableau 3. Schéma posologique pour le 1^{er} cycle et pour les cycles suivants, selon la réponse au traitement

	1 ^{er} jour	8 ^e jour ^a	15 ^e jour ^a
Schéma posologique pour le 1^{er} cycle			
Tous les patients			
Dose (mg/m ²) ^b	0,8	0,5	0,5
Durée du cycle	21 jours ^c		
Schéma posologique pour les cycles suivants, selon la réponse au traitement			
Patients qui ont obtenu une RC^d ou une RCi^e			
Dose (mg/m ²) ^b	0,5	0,5	0,5
Durée du cycle	28 jours ^f		
Patients qui n'ont pas obtenu une RC^d ou une RCi^e			
Dose (mg/m ²) ^b	0,8	0,5	0,5
Durée du cycle	28 jours ^f		

Légende : RC : rémission complète; RCi : rémission complète avec récupération hématologique incomplète.

^a ± 2 jours (observer une période minimale de 6 jours entre l'administration de deux doses)

^b La dose est déterminée en fonction de la surface corporelle du patient (m²).

^c La durée du cycle peut être prolongée jusqu'à un maximum de 28 jours si le patient obtient une RC ou une RCi ou s'il faut permettre au patient de se remettre des effets toxiques liés au traitement (soit un repos thérapeutique de 7 jours débutant le 21^e jour).

^d RC : taux de blastes inférieur à 5 % dans la moelle osseuse et absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, récupération complète des éléments du sang (numération plaquettaire ≥ 100 × 10⁹/L et nombre absolu de neutrophiles ≥ 1 × 10⁹/L) et résolution de toute atteinte extramédullaire.

^e RCi : taux de blastes inférieur à 5 % dans la moelle osseuse et absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, récupération incomplète des éléments du sang (numération plaquettaire < 100 × 10⁹/L et nombre absolu de neutrophiles < 1 × 10⁹/L) et résolution de toute atteinte extramédullaire.

^f Repos thérapeutique de 7 jours débutant le 21^e jour.

Ajustement posologique

Une modification de la posologie de BESPONSA peut s'avérer nécessaire chez certains patients pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). La prise en charge de certains effets indésirables du médicament peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive du traitement par BESPONSA ou une réduction de la dose administrée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES*). Si la dose est réduite à cause des effets toxiques de BESPONSA, elle ne devra pas être augmentée de nouveau.

Les tableaux 4 et 5 indiquent les directives relatives à la modification de la posologie en cas d'effet toxique hématologique ou non hématologique. Il n'est pas nécessaire d'interrompre l'administration de BESPONSA au cours d'un cycle de traitement (doses du 8^e et du 15^e jour) en présence de neutropénie ou de thrombopénie, mais il est recommandé de le faire en cas d'effet toxique non hématologique.

Tableau 4. Modification de la posologie en cas d'effet toxique hématologique

Effet toxique hématologique	Modification de la posologie
Valeurs avant le traitement par BESPONSA :	
Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1 \times 10^9/L$	Si le nombre absolu de neutrophiles diminue, interrompre le cycle de traitement suivant jusqu'au retour d'une valeur $\geq 1 \times 10^9/L$.
Numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L^a$	Si la numération plaquettaire diminue, interrompre le cycle de traitement suivant jusqu'au retour d'une valeur $\geq 50 \times 10^9/L^a$.
Nombre absolu de neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$ et/ou numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L^a$	Si le nombre absolu de neutrophiles et/ou la numération plaquettaire diminuent, interrompre le cycle de traitement suivant jusqu'à ce que la situation respecte au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- Retour du nombre absolu de neutrophiles et de la numération plaquettaire aux valeurs obtenues au début du cycle précédent- Retour du nombre absolu de neutrophiles à une valeur $\geq 1 \times 10^9/L$ et retour de la numération plaquettaire à une valeur $\geq 50 \times 10^9/L^a$- Maladie stable ou amélioration de l'état du patient (selon les évaluations de la moelle osseuse les plus récentes), si la diminution des valeurs concernant le nombre absolu de neutrophiles et la numération plaquettaire est considérée comme étant due à la maladie sous-jacente (on considère qu'il ne s'agit pas d'un effet toxique de BESPONSA)

^a La numération plaquettaire utilisée pour déterminer la posologie ne doit pas être influencée par une transfusion de sang.

Tableau 5. Modification de la posologie en cas d'effet toxique non hématologique

Effet toxique non hématologique	Modification de la posologie
MVOH/SOS ou autre hépatotoxicité grave	Interrompre le traitement définitivement (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS</i>).
Bilirubine totale > 1,5 × la LSN et taux d'ASAT/ALAT > 2,5 × la LSN	Interrompre l'administration du médicament jusqu'au retour d'un taux de bilirubine totale ≤ 1,5 × la LSN et d'un taux d'ASAT/ALAT ≤ 2,5 × la LSN avant la dose, sauf si la manifestation est attribuable à la cholémie familiale ou à l'hémolyse. Interrompre le traitement définitivement si on ne parvient pas à obtenir un taux de bilirubine totale ≤ 1,5 × la LSN ou un taux d'ASAT/ALAT ≤ 2,5 × la LSN (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité, y compris des cas de MVOH/SOS</i>).
Réaction liée à la perfusion	Interrompre la perfusion et entreprendre le traitement médical approprié. Selon la gravité de la réaction liée à la perfusion, envisager l'arrêt de la perfusion ou l'administration de corticostéroïdes et d'antihistaminiques. En cas de réaction liée à la perfusion grave ou mettant la vie en danger, cesser définitivement le traitement (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions liées à la perfusion</i>).
Effet toxique non hématologique de grade ≥ 2 ^a	Interrompre le traitement jusqu'au retour à un effet de grade 1 ou à l'état initial avant la dose.

Légende : ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale; MVOH/SOS : maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale.

^a Grades de gravité selon la version 3.0 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (CTCAE du NCI).

Le tableau 6 présente les lignes directrices relatives à la modification de la posologie selon la durée de l'interruption du traitement en raison d'effets toxiques.

Tableau 6. Modification de la posologie selon la durée de l'interruption du traitement en raison d'effets toxiques

Durée de l'interruption du traitement en raison d'effets toxiques	Modification de la posologie
< 7 jours (au cours d'un cycle)	Ne pas administrer la dose suivante (observer une période minimale de 6 jours entre l'administration de deux doses).
≥ 7 jours	Omettre la prochaine dose du cycle.
≥ 14 jours	Après l'obtention d'une récupération adéquate, diminuer la dose totale du cycle suivant de 25 %. Si d'autres modifications de la posologie s'avèrent nécessaires, administrer seulement 2 doses par cycle au cours des cycles suivants. Si le traitement n'est toujours pas toléré après la diminution de 25 % de la dose totale et la diminution du nombre de doses administrées à 2 doses par cycle, interrompre le

	traitement définitivement.
> 28 jours	Envisager l'interruption définitive du traitement.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BESPONSA n'ont pas été établies chez l'enfant.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : D'après l'analyse des données pharmacocinétiques groupées obtenues auprès de 765 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire (n = 234) ou de lymphome non Hodgkinien (LNH) récidivant ou réfractaire (n = 531) (min.-max. : 18-92 ans; n = 314 sujets ≥ 65 ans), l'effet de l'âge sur la clairance et le volume de distribution du médicament n'est pas significatif. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie initiale en fonction de l'âge (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

Insuffisance hépatique : Aucune étude officielle n'a été menée sur l'administration d'inotuzumab ozogamicine à des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie initiale de BESPONSA en présence d'une insuffisance hépatique définie par un taux de bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la LSN et par des taux d'ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times$ la LSN (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

On dispose de peu de données concernant l'innocuité du médicament en présence d'une insuffisance hépatique définie par un taux de bilirubine totale $> 1,5 \times$ la LSN et par des taux d'AST/ALT $> 2,5 \times$ la LSN avant le début du traitement. Interrompre l'administration du médicament jusqu'au retour d'un taux de bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la LSN et d'un taux d'ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times$ la LSN avant chaque dose, sauf si la manifestation est attribuable à la cholémie familiale ou à l'hémolyse. Interrompre le traitement définitivement si on ne parvient pas à obtenir un taux de bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la LSN ou un taux d'ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times$ la LSN (*voir* tableau 5 et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Insuffisance rénale : Aucune étude officielle n'a été menée sur l'administration d'inotuzumab ozogamicine à des patients atteints d'insuffisance rénale.

Il n'est pas recommandé de régler la posologie initiale de BESPONSA chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [CLcr] : 60-89 mL/min ou 30-59 mL/min, respectivement) (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Il y a peu de données sur l'innocuité et l'efficacité de l'inotuzumab ozogamicine chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (CLcr : 15-29 mL/min). D'après une analyse pharmacocinétique ayant inclus 4 patients atteints d'insuffisance rénale grave chez qui la dose de départ n'avait pas été ajustée, l'élimination de l'inotuzumab ozogamicine était similaire à celle observée chez les patients présentant un fonctionnement rénal normal. Toutefois, étant donné le

peu d'information sur les effets de l'inotuzumab ozogamicine chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (n = 4), les données doivent être interprétées avec beaucoup de prudence.

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de l'inotuzumab ozogamicine en présence d'une néphropathie terminale.

Directives de reconstitution, de dilution et d'administration

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. BESPONSA (dont la densité à 20 °C est de 1,02 g/mL) est sensible à la lumière et doit être protégé des rayons ultraviolets durant la reconstitution, la dilution et l'administration.

La durée d'attente maximale entre la reconstitution et la fin de l'administration ne doit pas dépasser 8 heures tandis que le délai entre la reconstitution et la dilution ne doit pas excéder 4 heures.

Reconstitution

- Calculer la dose (en mg) et le nombre de fioles de BESPONSA requises.
- Reconstituer le contenu de chaque fiole de BESPONSA avec 4 mL d'eau stérile pour injection, USP afin d'obtenir une concentration de 0,25 mg/mL de BESPONSA fournissant 3,6 mL (0,9 mg).
- Agiter doucement la fiole en appliquant un mouvement de rotation afin d'accélérer la dissolution. **Ne pas secouer.**
- Examiner la solution reconstituée afin de s'assurer qu'elle ne présente aucune particule ou changement de couleur. La solution reconstituée doit être limpide ou légèrement trouble, incolore et essentiellement exempte de particules étrangères visibles.
- BESPONSA ne contenant aucun agent de conservation bactériostatique, il est recommandé d'utiliser le produit dès sa reconstitution. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être réfrigérée à une température de 2 à 8 °C durant une période de tout au plus 4 heures. **Conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.**

Dilution

- Calculer le volume de solution reconstituée nécessaire pour obtenir la dose appropriée selon la surface corporelle du patient. Extraire ce volume de la fiole (ou des fioles) à l'aide d'une seringue. **Conserver à l'abri de la lumière.** Jeter toute portion de solution reconstituée non utilisée.
- Ajouter la solution reconstituée à un contenant pour perfusion renfermant du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP de façon à obtenir un volume nominal total de 50 mL. La concentration finale devrait se situer entre 0,01 et 0,1 mg/mL. **Conserver à l'abri de la lumière.** On recommande l'utilisation d'un contenant pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC; avec ou sans phtalate de di[2-éthylhexyle] [DEHP]), en

polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou en copolymère d'acétate de vinyle-éthylène.

- Retourner doucement le contenant pour perfusion afin de mélanger la solution diluée. **Ne pas secouer.**
- La solution diluée doit être utilisée immédiatement ou conservée à la température ambiante (de 20 à 25 °C) ou au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C). La durée d'attente maximale entre la reconstitution et la fin de l'administration ne doit pas dépasser 8 heures tandis que le délai entre la reconstitution et la dilution ne doit pas excéder 4 heures. **Conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.**

Administration

- Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C), il faut la laisser réchauffer à la température ambiante (20-25 °C) environ 1 heure avant l'administration. **Conserver à l'abri de la lumière.**
- Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution diluée. Si on filtre malgré tout la solution diluée, il est recommandé d'utiliser un filtre à base de polyéthersulfone, de polyfluorure de vinylidène ou de polysulfone hydrophile. Ne pas utiliser de filtre en nylon ou en esters cellulosiques mixtes.
- Protéger le contenant pour perfusion intraveineuse de la lumière en le recouvrant d'un matériel qui bloque les rayons ultraviolets (comme un sac de couleur ambre, brun foncé ou vert, ou encore du papier aluminium) durant la perfusion. La tubulure de perfusion n'a pas besoin d'être protégée de la lumière.
- Administrer la solution diluée au moyen d'une perfusion d'environ 1 heure, au rythme de 50 mL/heure, à la température ambiante (20-25 °C). **Conserver à l'abri de la lumière.** On recommande d'utiliser une tubulure à perfusion en PVC (avec ou sans DEHP), en polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou en polybutadiène.

Ne pas mélanger BESPONSA à d'autres produits médicaux ni administrer la perfusion de BESPONSA en même temps que d'autres produits médicaux.

Consulter le tableau 7, dans la section **STABILITÉ ET CONSERVATION**, pour connaître les durées de conservation de la solution reconstituée et de la solution diluée, ainsi que les conditions d'administration de BESPONSA.

Mise au rebut

Éliminer le produit inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement ni antidote spécifique pour un surdosage d'inotuzumab ozogamicine. La prise en charge consiste en des mesures générales de soutien.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'inotuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre l'antigène CD22. L'inotuzumab est un anticorps humanisé d'IgG4 qui reconnaît de façon spécifique le CD22. La *N*-acétyl-gamma-calichéamicine est une petite molécule cytotoxique semisynthétique dérivée d'un produit naturel. Elle est couplée à l'anticorps par liaison covalente au moyen d'un segment de liaison se composant du produit de la condensation de l'acide 4-(4'-acétylphénoxy)butanoïque et du 3-méthyl-3-mercaptoputanehydrazide (appelé diméthylhydrazide), qui forme une liaison covalente entre la *N*-acétyl-gamma-calichéamicine et l'inotuzumab. Des données non cliniques indiquent que l'effet antinéoplasique de l'inotuzumab ozogamicine serait d'abord attribuable à la liaison du conjugué anticorps-médicament aux cellules tumorales exprimant le CD22. Le complexe ainsi formé est ensuite internalisé par la cellule, où l'activation de la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine, libérée du segment de liaison par hydrolyse, provoque des cassures double brin de l'ADN, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

Pharmacodynamie

Durant la période de traitement, la réponse pharmacodynamique à l'inotuzumab ozogamicine était caractérisée par une déplétion des blastes leucémiques exprimant le CD22.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude clinique avec répartition aléatoire sur le traitement de la LAL récidivante ou réfractaire (étude B1931022), la variation moyenne de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales a été de 4,4 ms (intervalle de confiance [IC] à 90 % : de 2,7 à 6,1; n = 159) et de 1,3 ms (IC à 90 % : de -0,9 à 3,5; n = 103) le 1^{er} jour du 1^{er} cycle, de 5,6 ms (IC à 90 % : de 2,9 à 8,4; n = 121) et de 12,6 ms (n = 23) le 1^{er} jour du 2^e cycle ainsi que de 15,3 ms (IC à 90 % : de 9,5 à 21,1; n = 41) et de 25 ms (IC à 90 % : de 25 à 25; n = 1) le 1^{er} jour du 4^e cycle dans le groupe traité par BESPONSA et dans celui ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur, respectivement. Un allongement de l'intervalle QTcF d'au moins 60 ms par rapport aux valeurs initiales a été observé chez 4 des 162 patients (3 %) traités par BESPONSA et chez 3 des 124 patients (2 %) ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur. Un patient (0,6 %) du groupe BESPONSA a présenté en cours de traitement un intervalle QTcF maximal de plus de 480 ms. Aucun intervalle QTcF de plus de 500 ms n'a été noté dans le groupe BESPONSA.

La variation moyenne de l'intervalle PR par rapport aux valeurs initiales a été de -0,6 ms (IC à 90 % : de -1,7 à 0,5; n = 158) et de -0,7 ms (IC à 90 % : de -2,1 à 0,6; n = 103) le 1^{er} jour du 1^{er} cycle, de 4,9 ms (IC à 90 % : de 3,1 à 6,8; n = 120) et de 5,1 ms (IC à 90 % : de 1,0 à 9,2; n = 23) le 1^{er} jour du 2^e cycle (n = 120) ainsi que de 7,8 ms (IC à 90 % : de 4,0 à 11,5; n = 44) et de 43,3 ms (IC à 90 % : de 43,3 à 43,3; n = 1) le 1^{er} jour du 4^e cycle dans le groupe traité par BESPONSA et dans celui ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur, respectivement. En outre, 10 des 162 patients (6,2 %) traités par BESPONSA et 1 des 125 patients (0,8 %) ayant reçu une chimiothérapie choisie par l'investigateur ont présenté un intervalle PR de plus de 200 ms en cours de traitement.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'inotuzumab ozogamicine a été évaluée durant des essais cliniques préliminaires et dans le cadre d'une analyse des données pharmacocinétiques groupées obtenues auprès de 765 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire ou de LNH récidivant ou réfractaire. Les données groupées utilisées pour réaliser l'analyse pharmacocinétique provenaient de 2 études menées auprès d'adultes atteints de LAL récidivante ou réfractaire (n = 234) et de 9 études menées auprès d'adultes atteints de LNH récidivant ou réfractaire (n = 531). Dans les études sur la LAL, l'inotuzumab ozogamicine a été administré en monothérapie et dans les études sur le LNH, il a été administré en monothérapie, en association avec le rituximab ou en association avec le rituximab et une chimiothérapie.

Chez les patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire, l'exposition à l'état d'équilibre a été obtenue au 4^e cycle. La concentration maximale (C_{max}) moyenne de l'inotuzumab ozogamicine était de 308 ng/mL. Dans l'analyse pharmacocinétique, l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) simulée moyenne pour un cycle complet était de 100 000 ng·h/mL.

Distribution : In vitro, la liaison de la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 97 %.

Dans l'analyse pharmacocinétique, le volume de distribution total de l'inotuzumab ozogamicine était d'environ 12 L.

Métabolisme : In vitro, la biotransformation de la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine s'effectue principalement par des mécanismes de réduction non enzymatique. In vitro, la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Chez l'être humain, les concentrations sériques de diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine sont généralement en deçà des limites quantifiables.

Élimination : D'après l'analyse pharmacocinétique, le comportement pharmacocinétique de l'inotuzumab ozogamicine correspond à un modèle à deux compartiments, avec élimination linéaire en fonction du temps. Chez 234 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire, l'élimination de l'inotuzumab ozogamicine à l'état d'équilibre a été estimée à 0,0333 L/h, et la demi-vie terminale ($t_{1/2}$), à 12,3 jours. Après l'administration de doses multiples, on prédisait une accumulation d'inotuzumab ozogamicine multipliée par un facteur de 5,3 après 4 cycles.

D'après une analyse des données pharmacocinétiques groupées obtenues auprès de 765 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire (n = 234) ou de LNH récidivant ou réfractaire (n = 531), la surface corporelle a un effet important dans l'élimination de l'inotuzumab ozogamicine.

La dose de BESPONSA à administrer est déterminée en fonction de la surface corporelle (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique officielle n'a été effectuée afin d'évaluer les interactions médicamenteuses de BESPONSA.

Effet d'autres médicaments sur BESPONSA

In vitro, la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

In vitro, la biotransformation de la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine s'effectue principalement par des mécanismes de réduction non enzymatique. Par conséquent, l'administration concomitante de BESPONSA et d'inhibiteurs ou d'inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) ou de l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) est peu susceptible de modifier l'exposition à la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine.

D'après une analyse pharmacocinétique concernant 765 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire (n = 234) ou de LNH récidivant ou réfractaire (n = 531), l'administration concomitante de médicaments cytoréducteurs tels que l'hydroxyurée, de facteurs stimulant la croissance des granulocytes comme le filgrastim ou le lénograstim et d'inhibiteurs de la P-gp n'a eu aucun effet apparent sur l'élimination de l'inotuzumab ozogamicine.

Effet de BESPONSA sur d'autres médicaments

Effet sur les substrats du CYP

In vitro, l'inotuzumab ozogamicine et la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine ont affiché une faible capacité d'inhiber l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6 (testé en utilisant seulement de l'inotuzumab ozogamicine), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5 ou de stimuler l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

Effet sur les substrats de l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT)

In vitro, la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine a affiché une faible capacité d'inhiber l'activité des isoenzymes UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7 aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

Effet sur les transporteurs des médicaments

In vitro, la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine a affiché une faible capacité d'inhiber l'activité de la P-gp, de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), des transporteurs d'anions organiques 1 et 3 (OAT1 et OAT3), du transporteur de cations organiques 2 (OCT2) et des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 et 1B3 (OATP1B1 et OATP1B3) aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de BESPONSA chez les enfants (moins de 18 ans) n'ont pas été établies.

Personnes âgées : D'après une analyse des données pharmacocinétiques groupées obtenues auprès de 765 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire (n = 234) ou de LNH récidivant ou réfractaire (n = 531), l'âge n'a pas eu un effet important sur l'élimination de l'inotuzumab ozogamicine.

Sexe : D'après une analyse des données pharmacocinétiques groupées obtenues auprès de 765 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire (n = 234) ou de LNH récidivant ou réfractaire (n = 531), le sexe n'a pas eu un effet important sur l'élimination de l'inotuzumab ozogamicine.

Race : D'après une analyse des données pharmacocinétiques groupées obtenues auprès de 765 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire (n = 234) ou de LNH récidivant ou réfractaire (n = 531), la race n'a pas eu un effet important sur l'élimination de l'inotuzumab ozogamicine.

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur l'administration de BESPONSA à des patients atteints d'insuffisance hépatique.

D'après une analyse des données pharmacocinétiques groupées obtenues auprès de 765 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire (n = 234) ou de LNH récidivant ou réfractaire (n = 531), l'élimination de l'inotuzumab ozogamicine a été semblable chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B1 (bilirubine totale \leq LSN et ASAT $>$ LSN; n = 133) ou B2 (bilirubine totale $>$ 1,0-1,5 \times la LSN, peu importe le taux d'ASAT; n = 17), selon les critères de l'Organ Dysfunction Working Group du National Cancer Institute (ODWG du NCI), et chez ceux présentant un fonctionnement hépatique normal (bilirubine totale/ASAT \leq LSN; n = 611; voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières et états pathologiques**, Insuffisance hépatique).

En raison du peu de données recueillies auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique de classe C (bilirubine totale $>$ 1,5-3 \times la LSN, peu importe le taux d'ASAT; n = 3) ou de classe D (bilirubine totale $>$ 3 \times la LSN, peu importe le taux d'ASAT; n = 1), selon les critères de l'ODWG du NCI, il n'est pas possible de tirer une conclusion concernant l'effet de la clairance de l'inotuzumab ozogamicine chez ces patients.

Insuffisance rénale : Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur l'administration de BESPONSA à des patients atteints d'insuffisance rénale.

D'après une analyse pharmacocinétique concernant 765 patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire (n = 234) ou de LNH récidivant ou réfractaire (n = 531), l'élimination de l'inotuzumab ozogamicine a été semblable chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr : 60-89 mL/min; n = 237), modérée (CLcr : 30-59 mL/min; n = 122) ou grave (CLcr : 15-29 mL/min; n = 4) et chez les patients présentant un fonctionnement rénal normal (CLcr : \geq 90 mL/min; n = 402).

En raison du peu de données recueillies auprès de patients atteints d'insuffisance rénale grave (CLcr : 15-29 mL/min; n = 4), il n'est pas possible de tirer une conclusion concernant l'effet de l'inotuzumab ozogamicine chez ces patients (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières et états pathologiques*, Insuffisance rénale). L'efficacité et l'innocuité de l'inotuzumab ozogamicine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (2-8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le produit de la lumière.

Le tableau 7 présente les renseignements sur la période de conservation ainsi que les méthodes de reconstitution, de dilution et d'administration de BESPONSA.

Tableau 7. Durées et méthodes de conservation de la solution reconstituée et de la solution diluée BESPONSA

BESPONSA doit être protégé de la lumière durant sa reconstitution, sa dilution et son administration.		
Durée d'attente maximale entre la reconstitution et la fin de l'administration de 8 heures, avec un délai maximal de 4 heures entre sa reconstitution et sa dilution.		
	Solution diluée	
Solution reconstituée	Après la dilution	Administration
Utiliser immédiatement ou conserver au réfrigérateur (2-8 °C) pendant une durée maximale de 4 heures. Ne pas congeler.	Utiliser la solution diluée immédiatement ou conserver à la température ambiante (20-25 °C) ou au réfrigérateur (2-8 °C). Ne pas congeler.	Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur (2-8 °C), il faut la laisser réchauffer à la température ambiante (20-25 °C) environ 1 heure avant l'administration.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Directives de reconstitution, de dilution et d'administration.**

Ne pas mélanger BESPONSA à d'autres produits médicaux ni administrer la perfusion de BESPONSA en même temps que d'autres produits médicaux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque boîte de BESPONSA renferme une fiole unidose contenant une poudre ou un pain de poudre lyophilisée stérile blanche ou blanc cassé, sans agent de conservation. Chaque fiole fournit 0,9 mg d'ilotuzumab ozogamicine. La fiole renferme les ingrédients non médicinaux suivants : saccharose, polysorbate 80, chlorure de sodium et trométhamine.

Le contenant est une fiole en verre ambré de type I munie d'un bouchon de caoutchouc, d'un sceau serti et d'un capuchon amovible.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

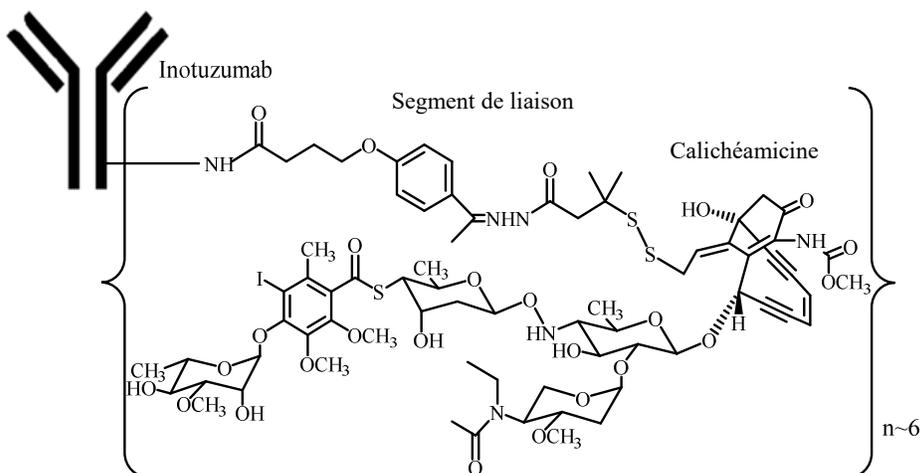
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : inotuzumab ozogamicine

Description et formule développée :

L'inotuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre l'antigène CD22 qui se compose de trois éléments : 1) l'inotuzumab, un anticorps humanisé recombinant d'isotype IgG4/kappa dirigé contre le CD22; 2) la *N*-acétyl-gamma-calichéamicine, qui provoque des cassures double brin de l'ADN; et 3) un segment de liaison clivable par les acides se composant du produit de la condensation de l'acide 4-(4'-acétylphénoxy)butanoïque et du 3-méthyl-3-mercaptopbutanehydrazide (appelé diméthylhydrazide), qui forme une liaison covalente entre la *N*-acétyl-gamma-calichéamicine et l'inotuzumab.



Le poids moléculaire approximatif de l'inotuzumab ozogamicine est de 160 kDa. Environ 6 molécules du dérivé de la calichéamicine sont fixées à chaque molécule d'anticorps. L'inotuzumab ozogamicine résulte de la conjugaison chimique de l'anticorps aux petites molécules. L'anticorps est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois, et le dérivé semisynthétique de la calichéamicine est produit par fermentation microbienne suivie d'une modification synthétique.

ÉTUDES CLINIQUES

Patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire ayant reçu 1 ou 2 traitements antérieurs contre la LAL – étude B1931022

Méthodologie et caractéristiques démographiques des patients

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de BESPONSA chez des patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire dans le cadre d'une étude multicentrique internationale de phase III, à répartition aléatoire, menée en mode ouvert (étude B1931022). Une stratification des patients a été effectuée lors de la répartition aléatoire en fonction de la durée de leur première rémission (< 12 ou ≥ 12 mois), du rang de leur traitement de rattrapage (premier ou deuxième) et de leur âge au moment de la répartition aléatoire (< 55 ou ≥ 55 ans). Les patients (n = 326) étaient âgés de 18 ans ou plus et atteints de LAL à précurseurs B récidivante ou réfractaire à chromosome Philadelphie positif ou négatif (Ph+ ou Ph-). Tous les patients devaient présenter un taux de blastes d'au moins 5 % dans la moelle osseuse et avoir reçu 1 ou 2 traitements antérieurs par chimiothérapie d'induction contre la LAL. Les patients atteints de LAL à précurseurs B Ph+ devaient également avoir connu un échec au traitement par au moins 1 inhibiteur de tyrosine kinase et à 1 chimiothérapie standard. Tous les patients évaluable étaient atteints de LAL à précurseurs B exprimant le CD22 et, selon une évaluation par cytométrie en flux réalisée au laboratoire central, avant le traitement, 70 % et plus des blastes leucémiques exprimaient le CD22 chez une proportion de patients évaluable de 90 % et plus. Les schémas posologiques administrés aux patients sont présentés au tableau 3.

Les coparamètres d'évaluation principaux étaient la RC/RCi, qui était évaluée à l'insu par un comité indépendant d'arbitrage sur les paramètres d'évaluation (CAPE), ainsi que la survie globale (SG). Les paramètres secondaires incluaient l'absence de MRM, la durée de la rémission et le nombre de patients subissant une GCSH. La RC/RCi, la MRM et la durée de la rémission ont été analysées pour les 218 premiers patients répartis aléatoirement, et la SG, pour tous les 326 patients répartis aléatoirement.

Parmi les 218 premiers patients qui ont été inclus dans le groupe BESPONSA (N = 109) ou chimiothérapie choisie par l'investigateur (FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC; N = 109) et qui ont ensuite fait l'objet d'une évaluation de la RC/RCi par le CAPE, 142 patients (65 %) avaient reçu 1 traitement antérieur pour la LAL et 74 (34 %) en avaient reçu 2. L'âge médian des patients était de 47 ans (min.-max. : 18-79 ans), 186 patients (79 %) étaient atteints de LAL Ph-, la durée de la première rémission avait été de moins de 12 mois chez 133 patients (61 %), et 39 patients (18 %) avaient reçu une GCSH avant de commencer le traitement par BESPONSA ou la chimiothérapie choisie par l'investigateur.

Parmi tous les 326 patients qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir BESPONSA (N = 164) ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur (N = 162), 215 (66 %) avaient reçu un traitement antérieur contre la LAL et 108 (33 %) en avaient reçu 2. L'âge médian des patients était de 47 ans (min.-max. : 18-79 ans), 276 patients (85 %) étaient atteints de LAL Ph-, la durée de la première rémission avait été de moins de 12 mois chez 206 patients (63 %), et 55 patients (18 %) avaient reçu une GCSH avant de commencer le traitement par BESPONSA ou la chimiothérapie choisie par l'investigateur.

Dans l'ensemble, l'efficacité de BESPONSA a été établie d'après le taux de RC/RCi et de RC, la durée de la RC/RCi et de la RC, et la proportion de patients exempts de MRM et présentant une RC/RCi ou une RC ($< 1 \times 10^{-4}$ de cellules nucléées de la moelle osseuse selon une évaluation par cytométrie en flux) parmi les 218 premiers patients répartis aléatoirement.

Résultats

Le tableau 8 présente les résultats relatifs à l'efficacité obtenus lors de l'étude B1931022.

Tableau 8. Résultats sur l'efficacité du traitement de la LAL à précurseurs B récidivante ou réfractaire par BESPONSA ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur (FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC)

	RC ^a		RCi ^b		RC/RCi ^{a,b}	
	BESPONSA (N = 109)	HIDAC, FLAG ou MXN/Ara- C (N = 109)	BESPONSA (N = 109)	HIDAC, FLAG ou MXN/Ara- C (N = 109)	BESPONSA (N = 109)	HIDAC, FLAG ou MXN/Ara- C (N = 109)
Patients ayant obtenu une réponse (RC/RCi)						
n (%)	39 (35,8)	19 (17,4)	49 (45,0)	13 (11,9)	88 (80,7)	32 (29,4)
[IC à 95 %]	[26,8-45,5]	[10,8-25,9]	[35,4-54,8]	[6,5-19,5]	[72,1-87,7]	[21,0-38,8]
Différence de taux ^c (IC à 97,5 %) ^c					51,4 (38,4-64,3)	
Valeur p ^d					< 0,0001	
Absence de MRM^e						
n	35	6	34	3	69	9
Taux ^f (%)	35/39 (89,7)	6/19 (31,6)	34/49 (69,4)	3/13 (23,1)	69/88 (78,4)	9/32 (28,1)
[IC à 95 %]	[75,8-97,1]	[12,6-56,6]	[54,6-81,7]	[5,0-53,8]	[68,4-86,5]	[13,7-46,7]
DR^g						
n	39	18	45	14	84	32
Médiane, mois	8,0	4,9	4,6	2,9	5,4	3,5
[IC à 95 %]	[4,9-10,4]	[2,9-7,2]	[3,7-5,7]	[0,6-5,7]	[4,2-8,0]	[2,9-6,6]

Légende : CAPE : comité d'arbitrage sur les paramètres d'évaluation; DR : durée de la rémission; FLAG : fludarabine + cytarabine + facteur stimulant la croissance des granulocytes; HIDAC : forte dose de cytarabine; IC : intervalle de confiance; MRM : maladie résiduelle minime; MXN/Ara-C : mitoxantrone + cytarabine; N/n : nombre de patients; RC : rémission complète; RCi : rémission complète avec récupération hématologique incomplète; RRI : rapport des risques instantanés.

^a RC selon l'évaluation du CAPE : taux de blastes inférieur à 5 % dans la moelle osseuse et absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, récupération complète des éléments du sang (numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ et nombre absolu de neutrophiles $\geq 1 \times 10^9/L$) et résolution de toute atteinte extramédullaire (cycle 1 pour l'état de l'atteinte extramédullaire).

^b RCi selon l'évaluation du CAPE : taux de blastes inférieur à 5 % dans la moelle osseuse et absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, récupération incomplète des éléments du sang (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$ et nombre absolu de neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$) et résolution de toute atteinte extramédullaire (cycle 1 pour l'état de l'atteinte extramédullaire).

^c L'IC à 97,5 % relatif à la différence entre les taux de RC/RCi a été calculé asymptotiquement d'après une approximation des valeurs normales.

^d Valeur p unilatérale obtenue au moyen du test du chi carré.

^e Absence de MRM : cellules leucémiques représentant moins de 1×10^{-4} ($< 0,01$ %) des cellules nucléées de la moelle osseuse selon une évaluation par cytométrie en flux.

^f Taux : nombre de patients chez qui l'absence de MRM a été constatée/nombre total de patients ayant obtenu une RC/RCi selon l'évaluation du CAPE.

^g DR (dernière prise de données réalisée à une date ultérieure que celle sur la RC/RCi) : chez les patients ayant

Au cours d'études sur la toxicité de doses multiples d'une durée maximale de 26 semaines menées chez le rat et le singe, on a constaté que les manifestations ont surtout touché le foie (augmentation des taux d'enzymes hépatiques, angiectasie, dilatation sinusoïdale accompagnée d'atrophie hépatocytaire, d'hypertrophie hépatocytaire et de caryomégalie), la moelle osseuse et les organes lymphoïdes (hypocellularité), ainsi que le sang (diminution de la numération plaquettaire, de la masse érythrocytaire et du nombre de lymphocytes). Parmi les autres manifestations de toxicité se trouvaient la dégénérescence axonale des nerfs périphériques et du système nerveux central et la néphropathie, qui ont été observées seulement chez les rats, ainsi que la glomérulonéphrite accompagnée de vascularite multisystémique, qui a été signalée chez 1 singe. Les autres modifications observées comprenaient des effets sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles ainsi que des lésions prénéoplasiques et néoplasiques (voir ci-après). On n'a pas démontré la réversibilité de la dégénérescence axonale ni des manifestations hépatiques au cours d'une période de 4 semaines sans traitement chez des rats qui avaient reçu la dose de 4,07 mg/m²/semaine (environ 21 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC), mais on a observé une réversibilité partielle ou complète des effets sur le système hématolymphopoïétique et les reins chez les rats et les singes, et des effets sur le foie des singes.

Génotoxicité

In vivo, l'inotuzumab ozogamicine a eu des effets clastogènes sur les cellules de moelle osseuse de rats mâles ayant reçu une seule dose d'au moins 1,14 mg/m². Ce phénomène cadre avec la capacité connue qu'a la calichéamicine de provoquer des cassures d'ADN. La diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine (l'agent cytotoxique libéré par l'inotuzumab ozogamicine) a eu des effets mutagènes durant le test d'Ames.

Effets cancérogènes

Aucune étude officielle n'a été menée sur le potentiel cancérogène de l'inotuzumab ozogamicine. Dans les études sur la toxicité, des rats ont reçu des doses d'inotuzumab ozogamicine atteignant 4,07 mg/m²/semaine (4 semaines) ou 0,727 mg/m²/semaine (26 semaines). Après avoir reçu le médicament pendant 4 ou 26 semaines, les rats ayant reçu une dose d'au moins 0,073 mg/m²/semaine (environ 0,3 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC) ont présenté les manifestations hépatiques suivantes : hyperplasie des cellules ovales, foyers d'altération cellulaire et adénomes hépatocellulaires. À la fin de la période d'administration de 26 semaines, on a observé un foyer d'altération hépatocellulaire chez 1 singe ayant reçu la dose de 0,732 mg/m²/semaine (environ 3,1 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC). La pertinence de ces observations pour l'être humain reste à confirmer.

Toxicité sur la reproduction

L'administration de 0,109 mg/m²/jour d'inotuzumab ozogamicine (environ 2,3 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC) avant l'accouplement et au cours de la première semaine de gestation a toutefois été associée à une toxicité embryofœtale, ce qui s'est notamment manifesté par une augmentation du nombre de résorptions et une diminution du nombre d'embryons viables. Un retard de croissance fœtal a également été observé chez les rats à la dose de 0,036 mg/m²/jour (environ 0,4 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC).

D'après des données d'observation non cliniques, on croit que l'inotuzumab ozogamicine est susceptible d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez l'homme et chez la femme. Au cours d'études sur la toxicité de doses multiples menées chez le rat et le singe, les observations concernant les organes reproducteurs femelles comprenaient l'atrophie des ovaires, de l'utérus, du vagin et des glandes mammaires. La dose sans effet nocif observé (DSENO) sur les organes reproducteurs femelles était de 0,727 mg/m²/semaine chez le rat et de 0,732 mg/m²/semaine chez le singe (environ 2,2 et 3,1 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC, respectivement). Au cours d'études sur la toxicité de doses multiples menées chez le rat, les observations concernant les organes reproducteurs mâles comprenaient la dégénérescence testiculaire s'accompagnant d'hypospermie. Une atrophie de la prostate et des vésicules séminales a été observée à la dose de 0,073 mg/m²/semaine ou plus (environ 0,3 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC); la DSENO n'a pas été établie.

RÉFÉRENCES

DiJoseph JF, Dougher MM, Armellino DC, *et al.* Therapeutic potential of CD22-specific antibody-targeted chemotherapy using inotuzumab ozogamicin (CMC-544) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2007;21:2240–2245.

De Vries JF, Zwaan CM, De Bie M, *et al.* The novel calicheamicin-conjugated CD22 antibody inotuzumab ozogamicin (CMC-544) effectively kills primary pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. *Leukemia* 2012;26(2):255-264.

Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, *et al.* Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013;119:2728-2736.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **BESPONSA**^{MC}

inotuzumab ozogamicine pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **BESPONSA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BESPONSA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

BESPONSA peut causer des effets secondaires pouvant être graves, mettre la vie en danger ou causer la mort, notamment les suivants :

- le décès non lié à une récurrence après une greffe de moelle osseuse (c'est-à-dire le décès après une greffe de moelle osseuse sans qu'il y ait eu progression de la maladie);
- des effets toxiques sur le foie, y compris la maladie veino-occlusive (MVO), une affection causée par l'endommagement des vaisseaux sanguins du foie par des caillots de sang;
- un faible taux de neutrophiles, de globules rouges, de globules blancs, de lymphocytes ou de plaquettes, des cellules sanguines (pouvant se manifester par les signes et les symptômes suivants : infection, fièvre, ecchymoses qui se forment facilement et saignements);
- le syndrome de lyse tumorale (une complication qui survient après le traitement anticancéreux et qui entraîne une augmentation des taux de potassium, d'acide urique et de phosphore ainsi qu'une diminution du taux de calcium dans le sang);
- les réactions liées à la perfusion (pouvant se manifester par les signes et les symptômes suivants : fièvre et frissons pendant la perfusion de **BESPONSA** ou peu de temps après);
- un allongement de l'intervalle QT (pouvant se manifester par les signes et les symptômes suivants : étourdissements, vertiges et évanouissement).

Pourquoi utilise-t-on **BESPONSA**?

La substance active que contient **BESPONSA** est appelée « inotuzumab ozogamicine ». Cet agent fait partie d'un groupe de médicaments qui ciblent les cellules cancéreuses et qui portent le nom d'antineoplasiques.

BESPONSA est utilisé pour traiter un type particulier de leucémie, la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). La LAL est un cancer du sang. Chez la personne qui en est atteinte, on observe un nombre trop élevé de globules blancs. **BESPONSA** est utilisé dans le traitement de la

LAL chez les adultes dont la LAL est réapparue après un traitement (récidivante) ou n'a pas répondu au premier traitement (réfractaire).

Comment BESPONSA agit-il?

BESPONSA agit en se liant aux cellules par l'entremise d'une protéine appelée CD22, laquelle est présente dans les cellules touchées par la leucémie lymphoblastique. Une fois arrimé aux cellules cancéreuses, BESPONSA libère une substance à l'intérieur de celles-ci; cette substance cible l'ADN de ces cellules et finit par les détruire.

Quels sont les ingrédients de BESPONSA?

Ingrédient médicinal : inotuzumab ozogamicine

Ingrédients non médicinaux : polysorbate 80, chlorure de sodium, saccharose et trométhamine

Sous quelles formes se présente BESPONSA?

BESPONSA se présente en fioles pour solution à perfusion contenant de la poudre ou un pain lyophilisé blanc ou blanc cassé. Chaque emballage contient 1 fiole en verre ambré, munie d'un bouchon de caoutchouc chlorobutyl et d'un capuchon amovible. Chaque fiole fournit 0,9 mg d'inotuzumab ozogamicine.

BESPONSA ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'inotuzumab ozogamicine ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir BESPONSA. Informez-le de tous vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà présenté un trouble ou une maladie du foie, ou vous présentez des signes et des symptômes d'une affection grave appelée maladie veino-occlusive hépatique (MVOH), qui est causée par l'endommagement des vaisseaux sanguins du foie et l'obstruction de ces derniers par des caillots de sang. La MVOH est une affection pouvant être mortelle, qui s'accompagne d'un gain de poids rapide, d'une douleur au côté droit, dans le haut de l'abdomen (le ventre), d'une augmentation de la dimension du foie, d'une accumulation de liquide causant un gonflement de l'abdomen, ainsi que d'une augmentation des taux de bilirubine et/ou d'enzymes hépatiques démontrée par les analyses sanguines. Cette affection peut survenir au cours du traitement par BESPONSA ou à la suite d'une greffe de cellules souches effectuée après la fin du traitement. La greffe de cellules souches consiste à injecter les cellules souches (cellules qui deviennent de nouvelles cellules sanguines) d'une autre personne dans votre circulation sanguine, une intervention qui peut être pratiquée si votre maladie répond complètement au traitement;
- vous présentez des signes ou des symptômes qui indiquent un faible taux de neutrophiles (parfois accompagnés de fièvre), de globules rouges, de globules blancs, de lymphocytes

ou de plaquettes, des cellules sanguines (p. ex., infection, fièvre, ecchymoses qui se forment facilement, saignements de nez fréquents);

- vous présentez des signes et des symptômes de réactions liées à la perfusion, tels que de la fièvre et des frissons pendant la perfusion de BESPONSA ou peu de temps après;
- vous présentez des signes et des symptômes de syndrome de lyse tumorale, qui peut s'accompagner de différents symptômes touchant l'estomac et les intestins (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée), le cœur (p. ex., modification du rythme cardiaque), les reins (p. ex., diminution de la production d'urine, présence de sang dans l'urine) ainsi que les nerfs et les muscles (p. ex., spasmes, faiblesse ou crampes musculaires) pendant la perfusion de BESPONSA ou peu de temps après.
- vous avez déjà présenté, ou avez tendance à présenter, un allongement de l'intervalle QT (une anomalie de l'activité électrique du cœur pouvant causer une irrégularité grave du rythme cardiaque), vous prenez des médicaments ayant la réputation de prolonger l'intervalle QT ou vous avez un déséquilibre électrolytique (p. ex., un taux anormal de calcium, de potassium ou de magnésium);
- vous présentez une hausse de vos taux d'amylase ou de lipase (des enzymes) qui pourrait être le signe d'un problème avec votre pancréas, votre foie, votre vésicule biliaire ou vos canaux biliaires.

Autres mises en garde

Grossesse, allaitement et fertilité

- Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
- Vous devez éviter de devenir enceinte ou, si vous êtes un homme, de concevoir un enfant. Les femmes et les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins 8 mois après la prise de la dernière dose, dans le cas des femmes, et au moins 5 mois, dans le cas des hommes. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous devenez enceinte ou si votre partenaire le devient pendant le traitement par ce médicament.
- Demandez conseil sur la préservation de la fertilité avant de commencer le traitement.
- Si vous avez besoin de recevoir BESPONSA, vous devrez cesser d'allaiter pendant le traitement et au moins 2 mois par la suite. Consultez votre médecin.

Conduite automobile et utilisation de machines

- Si vous ressentez une fatigue inhabituelle (un effet secondaire très fréquent de **BESPONSA**), soyez particulièrement prudent lorsque vous devez conduire un véhicule ou utiliser des machines.

Vaccination

- Vous ne devez pas recevoir de vaccin vivant dans les 2 semaines précédant le début de votre traitement par BESPONSA, durant le traitement et jusqu'au rétablissement des cellules appelées lymphocytes B après l'administration de votre dernière dose de BESPONSA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec BESPONSA :

- On ignore quels médicaments sont susceptibles d'interagir avec BESPONSA.
- Médicaments ayant la réputation de prolonger l'intervalle QT ou de provoquer des torsades de pointes.

Comment BESPONSA est-il administré?

- Votre médecin déterminera la dose qui convient.
- Un médecin ou une infirmière installera un goutte-à-goutte qui vous administrera BESPONSA dans une veine (perfusion intraveineuse), pendant 1 heure.
- Les doses sont administrées 1 fois par semaine et chaque cycle de traitement comporte 3 doses.
- Si le traitement par BESPONSA est efficace et qu'une greffe de cellules souches est projetée, il se pourrait que vous receviez 2 ou au maximum 3 cycles de traitement. Si vous répondez au traitement, mais qu'aucune greffe de cellules souches n'est planifiée, il se pourrait que vous receviez jusqu'à 6 cycles de traitement.
- Si vous n'avez pas manifesté de réponse au médicament après 3 cycles, le traitement sera abandonné.
- Votre médecin pourrait modifier votre dose de BESPONSA, interrompre le traitement temporairement ou y mettre fin définitivement si vous présentez certains effets secondaires.
- Votre médecin pourrait diminuer votre dose, selon votre réponse au traitement.
- Votre médecin vous prescrira des analyses de sang au cours du traitement pour vérifier si vous présentez des effets secondaires et pour évaluer votre réponse au traitement.

Médicaments à prendre avant votre traitement par BESPONSA

Avant votre traitement par BESPONSA, on vous donnera d'autres médicaments (prémédication) qui aideront à atténuer les réactions liées à la perfusion et les autres effets secondaires possibles. La prémédication pourrait comprendre un corticostéroïde (comme le dexaméthasone), un antipyrétique (médicament servant à faire baisser la fièvre) et un antihistaminique (médicament servant à atténuer les réactions allergiques).

Avant votre traitement par BESPONSA, on pourrait vous administrer des médicaments et une hydratation afin de prévenir le syndrome de lyse tumorale. Ce syndrome peut provoquer différents symptômes touchant l'estomac et les intestins (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée), le cœur (p. ex., modification du rythme cardiaque), les reins (p. ex., diminution de la production d'urine, présence de sang dans l'urine) ainsi que les nerfs et les muscles (p. ex., spasmes, faiblesse ou crampes musculaires).

Si vous avez d'autres questions sur l'emploi de ce médicament, posez-les à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose qui convient.

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de BESPONSA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez manqué une dose de BESPONSA, communiquez avec votre professionnel de la santé le plus rapidement possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BESPONSA?

Comme tous les médicaments, BESPONSA peut produire des effets secondaires chez certains patients. Ces effets secondaires peuvent être graves.

Si vous présentez des signes et des symptômes de l'un ou l'autre des effets secondaires graves suivants, **avisez immédiatement votre médecin** :

- Maladie veino-occlusive hépatique (MVOH).
- Faible taux de neutrophiles (parfois accompagné de fièvre), de globules rouges, de globules blancs, de lymphocytes ou de plaquettes, des cellules sanguines.
- Réaction liée à la perfusion.
- Syndrome de lyse tumorale.
- Allongement de l'intervalle QT.

Autres effets secondaires possibles :

Effets secondaires très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10) :

- Infections
- Réduction du nombre de globules blancs, ce qui peut entraîner une faiblesse générale et une tendance à faire des infections
- Réduction du nombre de lymphocytes (un type de globules blancs), ce qui peut entraîner une tendance à faire des infections
- Diminution de l'appétit
- Réduction du nombre de globules rouges, ce qui peut entraîner de la fatigue et de l'essoufflement
- Maux de tête
- Saignements
- Douleur abdominale
- Vomissements

- Diarrhée
- Nausées
- Inflammation buccale
- Constipation
- Taux élevé de bilirubine, ce qui entraîne le jaunissement de la peau, des yeux et d'autres tissus
- Fièvre
- Frissons
- Fatigue
- Taux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang, ce qui peut indiquer la présence d'une lésion au foie

Effets secondaires moins fréquents (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 ou moins) :

- Réduction du nombre de différents types de cellules sanguines
- Excès d'acide urique dans le sang
- Accumulation d'un excès de liquide dans l'abdomen
- Gonflement de l'abdomen ou de l'estomac
- Modification du rythme cardiaque (pouvant être visible à l'électrocardiogramme)
- Taux anormalement élevé d'amylase (une enzyme nécessaire à la digestion et à la transformation de l'amidon en sucre) dans le sang
- Taux anormalement élevé de lipase (une enzyme requise pour traiter le gras provenant de l'alimentation) dans le sang

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENTS			
Maladie veino-occlusive hépatique, une affection grave pouvant être mortelle, qui s'accompagne d'un gain de poids rapide, d'une douleur au côté droit, dans le haut de l'abdomen (le ventre), d'une augmentation de la dimension du foie, d'une accumulation de liquide causant un gonflement de l'abdomen ainsi que d'une augmentation des taux de bilirubine et/ou d'enzymes hépatiques démontrée par des analyses sanguines; cette affection peut survenir au cours du traitement par BESPONSA ou à la suite d'une greffe de cellules souches effectuée après la fin du traitement			√
Faible taux de neutrophiles (parfois accompagné de fièvre), de globules rouges, de globules blancs, lymphocytes ou de plaquettes, des cellules sanguines, ce qui peut se manifester par les signes et les symptômes suivants : infection, fièvre, ecchymoses qui se forment facilement et saignements de nez fréquents		√	
MOINS FRÉQUENTS			
Signes et symptômes d'une réaction liée à la perfusion tels que de la fièvre et des frissons pendant la perfusion de BESPONSA ou peu de temps après		√	

Signes et symptômes de syndrome de lyse tumorale, qui peut s'accompagner de symptômes touchant l'estomac et les intestins (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée), le cœur (p. ex., modification du rythme cardiaque), les reins (p. ex., diminution de la production d'urine, présence de sang dans l'urine) ainsi que les nerfs et les muscles (p. ex., spasmes, faiblesse ou crampes musculaires) pendant la perfusion de BESPONSA ou peu de temps après			√
Signes et symptômes d'un allongement de l'intervalle QTc (p. ex., étourdissements, vertiges et évanouissement)		√	
Signes et symptômes d'un allongement de l'intervalle PR (généralement asymptomatique, mais pouvant évoluer au point de causer, par exemple, des étourdissements, des vertiges et un évanouissement)		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de [MedEffet^{MC}](#);
 - Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
 - Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
- Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de [MedEffet^{MC}](#).

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Fliale non ouverte

Conserver au réfrigérateur (2-8 °C). Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le produit de la lumière.

BESPONSA sera préparé dans un contenant à perfusion par un pharmacien, puis livré au professionnel de la santé qui vous administrera le médicament par perfusion intraveineuse à l'hôpital.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la fliale et sur la boîte (après la mention « EXP »). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Aucun médicament ne doit être jeté dans les eaux d'égout ou les ordures ménagères. Demandez à votre médecin comment vous défaire des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures ont pour but de protéger l'environnement.

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

Pour en savoir plus sur BESPONSA

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](#), sur le site du fabricant

www.pfizer.ca, ou encore, en composant le 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada inc.

Dernière révision : 15 mars 2018