

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Thérapie BEXXAR<sup>®</sup>**

(tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab)

Traitement intraveineux, 35 mg et 225 mg de tositumomab

444-666 MBq (12-18 mCi) et 4144-6216 MBq (112-168 mCi) de <sup>131</sup>I-tositumomab

Radio-immunothérapie antinéoplasique

GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4

Date d'approbation :  
19 avril 2013

Numéro de contrôle : 161826

© 2013 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.  
<sup>®</sup>BEXXAR est utilisé sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	32
DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS.....	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	34
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>38</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	38
ESSAIS CLINIQUES.....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	42
TOXICOLOGIE.....	43
RÉFÉRENCES.....	44
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>47</b>

## Thérapie BEXXAR®

(tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Traitement intraveineux	Traitement intraveineux / 35 mg /2,5 mL 225 mg /16,1 mL	Sans objet. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>

#### DESCRIPTION

##### Caractéristiques physiques

L'iode 131 se désintègre à la fois par émissions bêta et par émissions gamma, et sa période physique est de 8,04 jours. L'énergie moyenne de la principale émission bêta est de 191,6 keV et celle de la principale émission gamma, de 364,5 keV<sup>22</sup>.

##### Rayonnement externe

La constante spécifique de rayonnement gamma pour l'iode 131 est de 2,2 R/millicurie-heure à 1 cm. La première couche de demi-atténuation est de 0,24 cm de plomb (Pb). Le Tableau 1 présente les valeurs d'atténuation relative du rayonnement émis par ce radionucléide résultant de l'interposition de diverses épaisseurs de plomb. Afin de faciliter la prévention de l'irradiation par ce radionucléide, signalons que l'utilisation d'une épaisseur de 2,55 cm de plomb atténuera le rayonnement émis par un facteur d'environ 1000.

**Tableau 1**  
**Atténuation du rayonnement par un blindage de plomb**

Épaisseur du blindage cm (de Pb)	Facteur d'atténuation
0,24	0,5
0,89	10 <sup>-1</sup>
1,60	10 <sup>-2</sup>
2,55	10 <sup>-3</sup>
3,7	10 <sup>-4</sup>

La fraction de radioactivité de l'iode 131 qui subsiste dans le flacon après la date d'étalonnage est calculée comme suit :

Fraction résiduelle de radioactivité de l'iode 131 après x jours =  $2^{-(x/8,04)}$ .

La désintégration physique est présentée au Tableau 2.

**Tableau 2**  
**Tableau de désintégration physique - iode 131 : période (demi-vie) de 8,04 jours**

Jours	Fraction résiduelle
0*	1,000
1	0,917
2	0,842
3	0,772
4	0,708
5	0,650
6	0,596
7	0,547
8	0,502
9	0,460
10	0,422
11	0,387
12	0,355
13	0,326
14	0,299

\* (Jour de l'étalonnage)

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) est indiquée pour :

- le traitement des lymphomes non hodgkiniens CD20 positifs, récidivants ou réfractaires, de faible grade, folliculaires ou transformés, y compris pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens réfractaires au rituximab.

Ce produit doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié qui a reçu une formation adéquate sur l'utilisation de la radio-immunothérapie et la prise en charge des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH). Une bonne prise en charge du traitement et des complications n'est possible que si des installations adéquates pour le diagnostic et le traitement sont facilement accessibles.

## CONTRE-INDICATIONS

La thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux protéines murines ou à tout autre composant de BEXXAR<sup>®</sup>.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**Exigences particulières :** La thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) comporte un composant radioactif et doit être administrée uniquement par des médecins et des professionnels de la santé qualifiés ayant reçu une formation sur l'utilisation et la manipulation sécuritaires des radionucléides thérapeutiques.

Il faut amorcer un traitement de blocage de la thyroïde au moins 24 heures avant l'administration de la dose dosimétrique et continuer jusqu'à 14 jours après la dose thérapeutique de BEXXAR<sup>®</sup> pour réduire le risque d'hypothyroïdie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie :** Des réactions d'hypersensibilité graves, certaines ayant entraîné la mort, ont été associées à BEXXAR<sup>®</sup>. Des médicaments destinés au traitement des réactions d'hypersensibilité sévères doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. On doit interrompre la perfusion de BEXXAR<sup>®</sup> en cas de réaction d'hypersensibilité sévère et administrer les soins médicaux adéquats (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets toxiques liés à la perfusion, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

**Cytopénie sévère et prolongée :** La majorité des patients qui ont reçu BEXXAR<sup>®</sup> ont présenté une thrombocytopénie et une neutropénie sévères. BEXXAR<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux patients présentant un envahissement médullaire > 25 %, une numération plaquettaire < 100 x 10<sup>9</sup>/L, ou un nombre de neutrophiles < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L, et/ou une dépression médullaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique et EFFETS INDÉSIRABLES).

**Grossesse :** BEXXAR<sup>®</sup> peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

### Généralités

La thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) est un produit biologique ayant un composant radioactif et doit être administré uniquement sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant l'expérience des radionucléides. Une bonne prise en charge du traitement et des

complications n'est possible que si des installations adéquates pour le diagnostic et le traitement sont facilement accessibles.

**Précautions contre le radionucléide :** Le  $^{131}\text{I}$ -tositumomab est radioactif. Seul le personnel autorisé est habilité à le recevoir, à l'utiliser et à l'administrer. La réception, l'entreposage, l'utilisation, le transport et l'élimination du  $^{131}\text{I}$ -tositumomab sont assujettis à la réglementation et/ou aux permis applicables des organisations officielles compétentes locales. Comme pour toute matière radioactive, on doit réduire au minimum l'exposition des patients aux rayonnements pour assurer une bonne prise en charge des patients et réduire au minimum l'irradiation des travailleurs exposés aux rayonnements.

Les personnes vivant sous le même toit, les femmes enceintes et les jeunes enfants risquent d'être exposés aux rayonnements. On doit prévenir les patients et les informer des mesures à prendre pour réduire ce risque.

### **Contamination**

Le patient doit prendre les précautions suivantes pendant une période pouvant aller jusqu'à deux semaines après l'administration du radiopharmaceutique.

### **Dose thérapeutique :**

Éviter tout contact avec des nourrissons, de jeunes enfants et des femmes enceintes. Coucher dans un lit à part (situé à au moins 2 ou 3 mètres d'un autre lit). Se tenir à bonne distance (2 m) d'autrui. Se déplacer seul dans sa propre voiture si possible, sinon prendre place le plus loin possible du conducteur. Utiliser les toilettes plutôt que l'urinoir. Les hommes doivent s'asseoir sur le siège de la cuvette. Actionner la chasse d'eau plusieurs fois après utilisation de la toilette. Séparer ses vêtements du reste de la lessive et les laver séparément; faire de même avec les ustensiles de cuisine.

### **Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité**

Aucune étude animale de longue durée n'a été effectuée dans le but d'établir le potentiel cancérigène ou mutagène de BEXXAR<sup>®</sup> ou de déterminer ses effets sur la fertilité chez les sujets de sexe masculin ou féminin. Toutefois, l'irradiation peut avoir des effets cancérigènes et mutagènes. L'administration de BEXXAR<sup>®</sup> entraîne l'exposition des testicules à une dose importante de rayonnements. La dose à laquelle les ovaires sont exposés n'a pas été établie. Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer si l'administration de BEXXAR<sup>®</sup> provoque de l'hypogonadisme, une ménopause prématurée, de l'azoospermie ou des mutations dans les cellules germinales. BEXXAR<sup>®</sup> pourrait provoquer des effets toxiques sur les gonades mâles et femelles. Des méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées au cours du traitement et pendant les 12 mois suivant l'administration de BEXXAR<sup>®</sup>.

**Tumeurs malignes secondaires :** Bien que 995 patients aient été évalués par les chercheurs, il a été établi que 10 patients étaient atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avant de recevoir BEXXAR<sup>®</sup>; par conséquent, ces patients ont été exclus de l'examen pathologique en aveugle du comité indépendant. D'après un examen pathologique indépendant en aveugle, un SMD et/ou une LAM sont apparus chez

32 patients sur 985 (3,2 %) après administration de BEXXAR<sup>®</sup>. Cette analyse donne une incidence annualisée de 1,3 % par an (IC à 95 % : 0,9 % - 1,8 % par an).

La plupart des patients avaient été massivement exposés à des agents alkylants courants et/ou à des inhibiteurs de la topoisomérase II, qui sont tous des facteurs de risque connus de SMD et de leucémie<sup>9,11,13</sup>. On ignore dans quelle mesure BEXXAR<sup>®</sup> joue un rôle dans l'apparition du SMD et/ou de la leucémie chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH). (Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Leucémie secondaire et syndrome myélodysplasique (SMD).)

### **Endocrinien/métabolisme**

**Hypothyroïdie :** L'utilisation de BEXXAR<sup>®</sup> peut entraîner une hypothyroïdie. Il faut amorcer un traitement de blocage de la thyroïde au moins 24 heures avant l'administration de la dose dosimétrique et continuer jusqu'à 14 jours après la dose thérapeutique de BEXXAR<sup>®</sup> pour réduire le risque d'hypothyroïdie. Le taux de thyroïdostimuline (TSH) doit être mesuré avant et après l'administration de BEXXAR<sup>®</sup>. Après le traitement, le dosage de la TSH et/ou une évaluation des signes ou symptômes de l'hypothyroïdie doivent être effectués tous les six mois pendant les deux premières années et une fois l'an par la suite.

### **Hématologique**

**Cytopénies prolongées et sévères** (Voir Mises en garde et précautions importantes et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets hématologiques) : Les effets indésirables les plus fréquemment associés à BEXXAR<sup>®</sup> ont été les cytopénies de grade 3 ou 4. Il s'agissait principalement de thrombocytopénies de grade 3 ou 4 (53 %) et de neutropénies de grade 3 ou 4 (63 %). Le nadir survenait après 4 à 7 semaines et la durée des cytopénies était d'environ 30 jours. La thrombocytopénie, la neutropénie et l'anémie ont persisté pendant plus de 90 jours après l'administration de BEXXAR<sup>®</sup> chez 16 (7 %), 15 (7 %) et 12 patients (5 %) respectivement (ces chiffres comprennent les patients chez qui s'est produit un rétablissement passager suivi d'une récurrence de la cytopénie). En raison du délai d'apparition variable de la cytopénie, la formule sanguine doit être obtenue chaque semaine après le traitement par BEXXAR<sup>®</sup>, jusqu'à ce que les taux reviennent aux valeurs initiales.

L'innocuité de BEXXAR<sup>®</sup> n'a pas été établie chez les patients présentant un envahissement médullaire > 25 %, une numération plaquettaire < 100 x 10<sup>9</sup>/L ou un nombre de neutrophiles < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L, il ne doit donc pas être administré à ces patients.

### **Immunitaire**

**Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie** (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Immunogénicité) : Des réactions d'hypersensibilité sévères parfois mortelles peuvent survenir pendant et après l'administration de BEXXAR<sup>®</sup>. Les fournitures nécessaires pour un traitement d'urgence, y compris des médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité, par exemple de l'adrénaline, des antihistaminiques et des corticostéroïdes, doivent être disponibles pour utilisation immédiate en cas de réaction allergique pendant l'administration de BEXXAR<sup>®</sup>.

Les réactions allergiques sévères peuvent se manifester par de la fièvre, des tremblements ou des frissons, de la sudation, de l'hypotension, de la dyspnée, un bronchospasme et des nausées; ces signes et symptômes ont été signalés pendant la perfusion ou dans les 48 heures suivant la perfusion. Les patients qui ont déjà reçu des protéines murines doivent passer un test de dépistage des anticorps anti-murins humains (HAMA). Les patients porteurs de HAMA sont plus susceptibles de faire une réaction anaphylactique et des réactions d'hypersensibilité graves pendant l'administration de BEXXAR<sup>®</sup>.

**Immunitisation :** L'innocuité d'une immunisation par des vaccins viraux vivants après l'administration de BEXXAR<sup>®</sup> n'a pas été étudiée. La capacité des patients ayant reçu BEXXAR<sup>®</sup> à produire une réponse immunitaire à médiation humorale primaire ou secondaire en réponse à un vaccin quel qu'il soit n'a pas été étudiée. On ne doit pas administrer de vaccins à virus vivant aux patients récemment traités par BEXXAR<sup>®</sup>.

### **Rénal**

**Fonction rénale :** Le <sup>131</sup>I-tositumomab et l'iode 131 sont éliminés principalement par les reins. Une atteinte rénale peut ralentir l'excrétion de l'iode radiomarqué et accroître l'exposition du patient au composant radioactif de BEXXAR<sup>®</sup>. Il n'existe pas de données sur l'innocuité de l'administration de BEXXAR<sup>®</sup> à des patients présentant une atteinte rénale.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Chez les femmes en âge d'avoir des enfants, il est préférable de réaliser les examens et les traitements par radiopharmaceutique dans les 10 jours suivant le début des règles. Des données limitées portent à croire que le risque d'avortement spontané augmente dans les 12 mois suivant un traitement par l'iode 131. BEXXAR<sup>®</sup> n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez des animaux gravides ou des femmes enceintes, et l'utilisation de BEXXAR<sup>®</sup> chez les femmes en âge de procréer devrait être reportée jusqu'à ce que la possibilité d'une grossesse ait été exclue. Si une patiente devient enceinte au cours d'un traitement par BEXXAR<sup>®</sup>, elle doit être informée du risque pour le fœtus.

Les hommes et les femmes aptes à concevoir doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et dans les 12 mois suivant l'administration de BEXXAR<sup>®</sup>.

**Toxicité sur l'embryon et le fœtus :** L'utilisation de BEXXAR<sup>®</sup> chez une femme enceinte peut être nocive pour le fœtus. L'iode 131 peut être dangereux pour la thyroïde fœtale lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Une revue de la littérature révèle que le passage transplacentaire de l'iode radioactif peut entraîner une hypothyroïdie sévère et possiblement irréversible chez le nouveau-né. Dès la naissance et pendant la période néonatale, on effectuera des tests de dépistage de l'hypothyroïdie chez le nouveau-né dont la mère a été traitée par BEXXAR<sup>®</sup> pendant la grossesse.

**Femmes qui allaitent :** L'iode radioactif est excrété dans le lait maternel et peut atteindre des concentrations égales ou supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles. On sait



également que les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Le risque d'absorption et d'effets indésirables de l'anticorps monoclonal (tositumomab) chez le nourrisson n'est pas connu. Par conséquent, l'allaitement doit être remplacé par l'administration de lait maternisé avant le début du traitement. On doit recommander aux femmes de cesser d'allaiter.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de BEXXAR<sup>®</sup> chez les enfants n'ont pas été évaluées.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Dans les études cliniques sur BEXXAR<sup>®</sup>, il n'y avait pas un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour établir si ces sujets répondent différemment des patients plus jeunes. Dans le cadre des études cliniques, 230 patients ont reçu BEXXAR<sup>®</sup> à la dose recommandée. De ceux-ci, 27 % (61 patients) avaient 65 ans ou plus et 4 % (10 patients) avaient 75 ans ou plus. Bien que la fréquence des toxicités hématologiques sévères ait été plus faible, la durée de ces effets a été plus longue chez les patients de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans. En raison de l'expérience limitée, on ne peut exclure une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Une formule sanguine, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire doivent être obtenues avant l'administration de BEXXAR<sup>®</sup> et au moins une fois par semaine par la suite. Ces analyses doivent se poursuivre jusqu'à ce que les taux reviennent aux valeurs initiales. Une surveillance plus fréquente est indiquée chez les patients présentant une cytopénie modérée ou plus sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le taux de thyroestimuline (TSH) doit être mesuré avant le traitement par BEXXAR<sup>®</sup>, puis tous les 6 mois pendant les deux premières années, et annuellement par la suite. Le dosage de la créatinine sérique doit être réalisé avant l'administration de BEXXAR<sup>®</sup>.

L'administration de BEXXAR<sup>®</sup> peut provoquer l'apparition d'anticorps anti-murins humains (HAMA). La présence d'HAMA peut avoir un effet sur la précision des résultats d'épreuves diagnostiques *in vitro* et *in vivo* de même que sur le profil de toxicité et l'efficacité des agents thérapeutiques qui utilisent la technologie des anticorps d'origine murine. Les patients qui sont porteurs d'HAMA sont plus susceptibles de présenter des réactions allergiques graves et d'autres effets indésirables s'ils sont soumis à une épreuve diagnostique *in vivo* ou à un traitement par des anticorps monoclonaux murins.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination*

*des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Les effets indésirables les plus graves observés au cours des essais cliniques étaient les cytopénies sévères et prolongées, généralement réversibles, et les séquelles des cytopénies, notamment les infections (septicémie) et les hémorragies chez les patients thrombocytopéniques, les réactions allergiques (bronchospasme et œdème de Quincke), les leucémies secondaires et les myélodysplasies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les effets indésirables les plus fréquents observés au cours des essais cliniques comprenaient la neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie. Les effets indésirables moins fréquents, mais sévères, comprenaient la pneumonie, l'épanchement pleural et la déshydratation.

Les données sur les effets indésirables ont été principalement obtenues auprès de 230 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) et participant à cinq essais cliniques dans lesquels le traitement a été administré selon la dose et le schéma recommandés. La durée médiane du suivi a été de 39 mois, et 79 % des patients ont été suivis pendant au moins 12 mois pour l'évaluation de la survie et de certains effets indésirables. Le nombre médian de chimiothérapies antérieures était de 3, l'âge médian était de 55 ans, la proportion d'hommes était de 60 %; dans 27 % des cas, il y a eu transformation histologique de la maladie en un grade plus élevé; 29 % des patients étaient atteints d'un lymphome de grade intermédiaire et 2 % d'un lymphome de haut grade (IWF); 68 % des patients présentaient une maladie de stade IV selon la classification d'Ann Arbor. Les patients admis à ces études ne pouvaient pas avoir reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ni avoir subi une irradiation de plus de 25 % de la moelle rouge. Dans le programme d'accès élargi, auquel ont participé 765 patients, les données sur les effets indésirables cliniques graves ainsi que les taux d'HAMA et de TSH ont été utilisés pour compléter la caractérisation des effets indésirables différés (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Hypothyroïdie, Immunogénicité, Leucémie secondaire et syndrome myélodysplasique).

Le Tableau 3 présente la liste des effets indésirables qui se sont produits chez au moins 1 % des patients admis aux essais cliniques.

**Tableau 3**

**Fréquence des effets indésirables (EI) qui se sont produits chez au moins 1 % des patients traités par la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> qu'ils soient ou non liés au médicament à l'étude (n = 230)**

Appareil/système/Terme recommandé	Tous les grades <sup>a</sup>	Grades III/IV
<b>Total</b>	<b>n = 224 (97 %)</b>	<b>n = 180 (78 %)</b>
<b>EI non hématologiques</b>		
<b>Organisme entier</b>	<b>81 %</b>	<b>12 %</b>
Asthénie	46 %	2 %
Fièvre	37 %	2 %
Infection <sup>b</sup>	21 %	< 1 %
Douleur	19 %	1 %
Frissons	18 %	1 %
Céphalée	16 %	0 %
Douleur abdominale	15 %	3 %
Douleur dorsale	8 %	1 %
Douleur thoracique	7 %	0 %
Douleur au cou	6 %	1 %
Malaise	4 %	< 1 %
Septicémie	4 %	3 %
Réaction au point d'injection	3 %	0 %
Œdème du visage	2 %	0 %
Douleur pelvienne	2 %	0 %
Cellulite	2 %	0 %
Hypersensibilité au point d'injection	1 %	0 %
Syndrome grippal	1 %	0 %
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	<b>26 %</b>	<b>3 %</b>
Hypotension	7 %	1 %
Vasodilatation	5 %	0 %
Tachycardie	5 %	0 %
Trouble cardiovasculaire	3 %	0 %
Thrombophlébite profonde	2 %	< 1 %
Palpitation	2 %	0 %
Syncope	2 %	< 1 %
Hypotension orthostatique	1 %	0 %
<b>Appareil digestif</b>	<b>56 %</b>	<b>9 %</b>
Nausées	36 %	3 %
Vomissements	15 %	1 %
Anorexie	14 %	0 %
Diarrhée	12 %	0 %
Constipation	6 %	1 %
Dyspepsie	6 %	< 1 %
Dysphagie	2 %	< 1 %
Stomatite	2 %	< 1 %
Flatulence	2 %	0 %
Carcinome gastro-intestinal <sup>c</sup>	2 %	2 %
Trouble rectal	2 %	0 %
Gastrite	1 %	0 %
Mélena	1 %	0 %
Ulcération buccale	1 %	0 %
Stomatite ulcéreuse	1 %	0 %
<b>Système endocrinien</b>	<b>7 %</b>	<b>0 %</b>
Hypothyroïdie <sup>c</sup>	7 %	0 %
<b>Système hématologique et lymphatique</b>	<b>66 %</b>	<b>65 %</b>
Trouble myéloprolifératif	10 %	10 %
Ecchymose	4 %	< 1 %
Leucémie aiguë myéloblastique <sup>c</sup>	3 %	3 %
Adénopathie	2 %	0 %
Réaction lymphomateuse	2 %	1 %
Pétéchies	2 %	0 %
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	<b>21 %</b>	<b>3 %</b>

Appareil/système/Terme recommandé	Tous les grades <sup>a</sup>	Grades III/IV
Total	n = 224 (97 %)	n = 180 (78 %)
<b>EI non hématologiques</b>		
Œdème périphérique	9 %	0 %
Perte de poids	6 %	< 1 %
Œdème	3 %	< 1 %
Déshydratation	3 %	< 1 %
Hypercalcémie	2 %	< 1 %
<b>Appareil locomoteur</b>	<b>23 %</b>	<b>3 %</b>
Myalgie	13 %	< 1 %
Arthralgie	10 %	1 %
Fracture pathologique	2 %	< 1 %
Arthrite	1 %	< 1 %
Myasthénie	1 %	0 %
<b>Système nerveux</b>	<b>26 %</b>	<b>3 %</b>
Étourdissements	5 %	0 %
Somnolence	5 %	0 %
Insomnie	4 %	0 %
Anxiété	3 %	0 %
Confusion	2 %	1 %
Paresthésie	2 %	0 %
Névrite périphérique	1 %	0 %
Dépression	1 %	0 %
<b>Appareil respiratoire</b>	<b>44 %</b>	<b>8 %</b>
Toux accrue	21 %	1 %
Pharyngite	12 %	0 %
Dyspnée	11 %	3 %
Rhinite	10 %	0 %
Pneumonie	6 %	3 %
Épistaxis	4 %	0 %
Bronchite	4 %	< 1 %
Sinusite	3 %	0 %
Affection pulmonaire	3 %	< 1 %
Épanchement pleural	3 %	2 %
Asthme	2 %	0 %
<b>Peau et annexes</b>	<b>44 %</b>	<b>5 %</b>
Éruption cutanée	17 %	< 1 %
Prurit	10 %	0 %
Sudation	8 %	< 1 %
Carcinome cutané <sup>c</sup>	7 %	3 %
Urticaire	4 %	0 %
Zona	4 %	0 %
Affection cutanée	3 %	0 %
Ulcère cutané	3 %	1 %
<i>Herpès simplex</i>	2 %	0 %
<b>Organes des sens</b>	<b>8 %</b>	<b>&lt; 1 %</b>
Conjonctivite	2 %	0 %
Trouble de l'oreille	2 %	0 %
<b>Appareil génito-urinaire</b>	<b>14 %</b>	<b>3 %</b>
Infection des voies urinaires	4 %	< 1 %
Pollakiurie	2 %	0 %
Dysurie	1 %	0 %
Carcinome de la vessie <sup>c</sup>	1 %	< 1 %

<sup>a</sup> Les EI en rapport avec le nombre absolu de neutrophiles, les plaquettes et l'hémoglobine proviennent des analyses de laboratoire. Seuls sont rapportés les EI hématologiques de grade 3/4 établis par les analyses de laboratoire.

<sup>b</sup> Le terme « infection » dans la terminologie COSTART comprend un sous-ensemble d'infections (par exemple, les infections des voies respiratoires supérieures). Les autres termes correspondent aux termes recommandés (par exemple, pneumonie, septicémie).

<sup>c</sup> Voir la section Effets indésirables différés pour un complément d'information.

**Effets hématologiques :** La toxicité hématologique a été l'effet indésirable le plus fréquemment observé au cours des essais cliniques sur la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) (voir Tableau 4). Soixante-trois (27 %) des 230 patients ont reçu au moins un traitement hématologique d'appoint après l'administration de la dose thérapeutique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) : 12 % des patients ont reçu du filgrastim, 7 %, de l'époétine alfa, 15 %, des transfusions de plaquettes et 16 %, des transfusions de concentré de globules rouges. Vingt-huit patients (12 %) ont présenté des épisodes hémorragiques dont la majorité étaient légers à modérés. Le Tableau 4 présente une description détaillée de la toxicité hématologique.

**Tableau 4**  
**Toxicité hématologique<sup>a</sup> (n = 230)**

<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Valeurs</b>
<b><u>Plaquettes</u></b>	
Nadir médian (x 10 <sup>9</sup> /L)	43
Fréquence <sup>a</sup> par patient d'un taux < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	53 % (n = 123)
Durée médiane <sup>b</sup> d'un taux < 50 x 10 <sup>9</sup> /L (jours)	32
Grade 3/4 sans retour au grade 2, n (%)	16 (7 %)
Fréquence <sup>c</sup> par patient d'un taux < 25 x 10 <sup>9</sup> /L	21 % (n = 47)
<b><u>Nombre absolu de neutrophiles</u></b>	
Nadir médian (x 10 <sup>9</sup> /L)	0,69
Fréquence <sup>a</sup> par patient d'un nombre absolu de neutrophiles < 1 x 10 <sup>9</sup> /L	63 % (n = 145)
Durée médiane <sup>b</sup> d'un nombre absolu de neutrophiles < 1 x 10 <sup>9</sup> /L (jours)	31
Grade 3/4 sans retour au grade 2, n (%)	15 (7%)
Fréquence <sup>c</sup> par patient d'un nombre absolu de neutrophiles < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	25 % (n = 57)
<b><u>Hémoglobine</u></b>	
Nadir médian (g/L)	100
Fréquence <sup>a</sup> par patient d'un taux < 80 g/L	29 % (n = 66)
Durée médiane <sup>b</sup> d'un taux < 80 g/L (jours)	23
Grade 3/4 sans retour au grade 2, n (%)	12 (5 %)
Fréquence <sup>c</sup> par patient d'un taux < 65 g/L	5 % (n = 11)

<sup>a</sup> Une toxicité de grade 3/4 a été présumée lorsqu'il manquait des données hématologiques pendant 2 semaines ou plus entre la semaine 5 et la semaine 9.

<sup>b</sup> Une durée de grade 3/4 de 1000 jours ou plus (données tronquées) a été présumée pour les patients présentant une toxicité de grade 3/4 non documentée et pour lesquels il n'y avait aucune donnée hématologique à compter de la semaine 9.

<sup>c</sup> Une toxicité de grade 4 a été présumée lorsque le patient présentait une toxicité de grade 3 documentée et qu'il manquait des données hématologiques pendant 2 semaines ou plus entre la semaine 5 et la semaine 9.

**Épisodes infectieux :** Cent trente patients sur 230 (57 %) ont présenté une ou plusieurs manifestations indésirables pouvant être liées à une infection. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'infections virales (rhinite, pharyngite, symptômes de grippe ou herpès) ou d'autres infections mineures. Vingt patients sur 230 (9 %) ont souffert de 24 infections qui ont été considérées comme graves parce qu'elles ont nécessité une hospitalisation. Les infections documentées comprennent des pneumonies, des bactériémies, des septicémies, des bronchites et des infections cutanées.

**Réactions d'hypersensibilité :** Quatorze patients (6 %) ont présenté au moins une des manifestations indésirables suivantes : réaction allergique, œdème facial, hypersensibilité au point d'injection, réaction anaphylactoïde, spasme de la glotte et maladie du sérum.

**Toxicité gastro-intestinale :** Quatre-vingt-sept patients (38 %) ont eu au moins un effet indésirable gastro-intestinal, entre autres des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et de la diarrhée. Il y avait une relation temporelle entre ces effets et la perfusion de l'anticorps. Ainsi, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales ont souvent été signalés dans les jours suivant la perfusion, tandis que la diarrhée a généralement été signalée des jours ou des semaines après l'administration du produit.

**Effets toxiques liés à la perfusion :** Un ensemble de symptômes, y compris fièvre, tremblements ou frissons, sudation, hypotension, dyspnée, bronchospasme et nausées, ont été rapportés pendant la perfusion ou dans les 48 heures qui ont suivi. Soixante-sept patients (29 %) ont rapporté de la fièvre, des tremblements/frissons ou de la sudation dans les 14 jours suivant l'administration de la dose dosimétrique. On a ajusté la vitesse de perfusion chez 16 patients (7 %) pour limiter les effets indésirables; sept patients ont eu besoin d'ajustements seulement pour la perfusion dosimétrique, deux, seulement pour la perfusion thérapeutique et sept, pour les perfusions dosimétrique et thérapeutique. Les ajustements comprenaient la diminution de la vitesse de perfusion de 50 %, l'interruption provisoire de la perfusion et, chez deux patients, l'arrêt définitif de la perfusion.

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Nous énumérons ci-dessous les effets indésirables survenus chez < 1 % des patients ayant reçu la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> qu'ils soient ou non liés au médicament à l'étude.

**Organisme entier :** augmentation du volume de l'abdomen, blessure accidentelle, réaction allergique, réaction anaphylactoïde, ascite, carcinome, douleur thoracique sous-sternale, frissons et fièvre, kyste, hernie, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, raideur de la nuque et maladie sérique.

**Appareil cardiovasculaire :** sténose aortique, arythmie, flutter auriculaire, cardiomégalie, hémorragie cérébrale, hémorragie, migraine, maladie vasculaire périphérique, embolie pulmonaire, choc, thrombophlébite et thrombose.

**Appareil digestif :** selles anormales, carcinome buccal, cholécystite, colite, sécheresse de la bouche, éructation, gastro-entérite, affection gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, hémorragie gingivale, hépatite, augmentation de l'appétit, occlusion intestinale, jaunisse, anomalies aux épreuves de fonction hépatique, nausées et vomissements, candidose buccale, abcès périodontique, ténésme et colite ulcéreuse.

**Système hématologique et lymphatique :** leucémie chronique, leucémie, lymphœdème.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** œdème généralisé, hyperuricémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypovolémie et gain de poids.

**Appareil locomoteur :** arthrose, trouble osseux, ostéalgie, atrophie musculaire, trouble tendineux et ténosynovite.

**Système nerveux :** démarche anormale, agitation, amnésie, ataxie, dépersonnalisation, encéphalopathie, pied tombant, hypertonie, hypokinésie, nervosité, névralgie, neuropathie, paralysie, hématome sous-dural, pensées anormales et tremblements.

**Appareil respiratoire :** pneumonie par aspiration, atélectasie, carcinome pulmonaire, hémoptysie, hyperventilation, hypoxie, spasme de la glotte, hémorragie pulmonaire, pneumothorax et altération de la voix.

**Peau et annexes :** acné, érythème noueux, dermatite fongique, maladie des cheveux, éruption maculopapulaire, éruption pustulaire, néoplasme cutané bénin, décoloration de la peau, mélanome cutané, nodule cutané et éruption vésiculobulleuse.

**Fonctions sensorielles :** vision anormale, amblyopie, diplopie, sécheresse oculaire, douleur aux oreilles, larmoiement anormal, parosmie, perte du goût, distorsion du goût, acouphène et trouble vestibulaire.

**Appareil génito-urinaire :** carcinome du sein, douleurs mammaires, œdème génital, hydronéphrose, insuffisance rénale, fonction rénale anormale, nycturie, oligurie, carcinome prostatique, incontinence urinaire, rétention urinaire, trouble des voies urinaires, miction impérieuse et troubles de la miction.

### **Effets indésirables différés**

Les effets indésirables différés, notamment l'hypothyroïdie, les HAMA et la myélodysplasie/leucémie, ont été évalués chez 230 patients participant aux études cliniques et chez 765 patients admis aux programmes d'accès élargi. Les caractéristiques à l'admission des patients participant aux programmes d'accès élargi étaient semblables à celles des patients admis aux études cliniques, à l'exception du nombre médian de chimiothérapies antérieures, qui était moins élevé (2 vs 3), et de la proportion de cas de faible grade histologique, qui était plus élevée (77 % vs 70 %) chez les patients des programmes d'accès élargi.

**Hypothyroïdie :** Chez douze pour cent (27/230) des patients admis aux études cliniques, le taux de TSH était élevé (8 %) ou n'avait pas été déterminé (4 %) avant le traitement. Des 203 patients dont l'euthyroïdie a été confirmée à l'admission, 137 (67 %) ont fait l'objet d'au moins une autre mesure du taux de TSH. La fréquence globale d'hypothyroïdie chez les patients admis aux études cliniques était de 18 %, les fréquences cumulatives étant de 11 % et de 19 % après 2 et 5 ans, respectivement. De nouvelles manifestations ont été observées jusqu'à 90 mois après la fin du traitement. Sur les 765 patients ayant participé aux programmes d'accès élargi, 670 n'avaient pas un taux élevé de TSH au moment de leur admission à l'étude; 455 d'entre eux ont eu au moins un dosage de la TSH après le traitement et ne recevaient pas de traitement hormonal thyroïdien lors de l'admission à l'étude. Sur une période médiane de suivi de 33 mois, la fréquence de l'hypothyroïdie, d'après l'élévation de la TSH ou la mise en route d'un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes, chez ces 455 patients a été de 13 %, le délai médian de survenue de l'hypothyroïdie étant de 15 mois. La fréquence cumulative de l'hypothyroïdie après 2 et 5 ans chez ces patients était de 9 % et de 17 %, respectivement.

**Immunogénicité :** La réponse immunitaire contre l'anticorps murin peut ne pas être manifeste chez les patients après l'administration de BEXXAR<sup>®</sup>. Quatre-vingt des 788 patients (10 %) qui n'avaient pas d'HAMA au départ et au suivi en ont présenté par la suite. Le délai médian avant un test de dépistage positif pour les HAMA était de 167 jours (plage : 5 – 3400 jours). Après l'administration de BEXXAR<sup>®</sup>, la fréquence cumulative de résultats positifs pour les HAMA après 1, 2 et 5 ans était respectivement de 9 % (IC à 95 % : 7 % - 11 %), de 9 % (IC à 95 % : 8 % - 12 %) et de 10 % (IC à 95 % : 8 % - 12 %). La fréquence cumulative semble atteindre un plateau entre 1 et 2 ans.

Les données reflètent le pourcentage de patients qui ont obtenu un résultat positif pour les HAMA lors d'un dosage enzymatique ELISA, lequel permet de détecter des anticorps dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines murines IgG<sub>1</sub>, et dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. De plus, la fréquence de positivité pour un anticorps dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, dont le traitement des échantillons, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour toutes ces raisons, il peut être trompeur de comparer la fréquence des HAMA chez les patients traités par BEXXAR<sup>®</sup> à celle observée chez les patients traités par d'autres produits.

**Leucémie secondaire et syndrome myélodysplasique (SMD) :** Il y a eu 34 nouveaux cas de SMD ou de leucémie secondaire rapportés chez 995 patients (3,4 %) admis aux études cliniques et aux programmes d'accès élargi, le suivi médian ayant été de 2,4 ans. Chez les 230 patients admis aux études cliniques, la fréquence globale de SMD ou de leucémie secondaire a été de 10 % (24/230) sur une période de suivi médiane de 39 mois, le délai médian d'apparition de SMD étant de 34 mois. La fréquence cumulative de SMD ou de leucémie secondaire était de 4,7 % après 2 ans et de 15 % après 5 ans. Parmi les 765 patients admis aux programmes d'accès élargi, pendant lesquels le suivi médian a été plus court (27 mois), la fréquence globale de SMD ou d'une leucémie secondaire a été de 3 % (20/765) et le délai médian avant l'apparition d'un SMD, de 31 mois. Dans la population des programmes d'accès élargi, la fréquence cumulative de SMD ou de leucémie secondaire était de 1,6 % après 2 ans et de 6 % après 5 ans.



Dans une étude menée auprès de 76 patients atteints d'un LNH de faible grade et n'ayant jamais reçu de traitement avant de recevoir BEXXAR<sup>®</sup>, aucun patient n'a présenté de SMD après un suivi médian de 5,1 ans.

**Tumeurs malignes secondaires :** Il y a eu 65 rapports de tumeurs malignes secondaires autres qu'une leucémie secondaire. Les plus courantes comprenaient les cancers de la peau non mélanocytaires ainsi que les cancers du sein, du poumon, de la vessie et de la tête et du cou. Certaines de ces tumeurs représentaient une récurrence d'un cancer diagnostiqué antérieurement.

**Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après l'homologation du schéma thérapeutique BEXXAR<sup>®</sup>. Comme il s'agit de déclarations spontanées provenant d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité comprenant l'anaphylaxie fatale.

Troubles du système nerveux : neuropathie axonale évoluant vers la quadriparésie.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

Aucune étude méthodique des interactions médicamenteuses n'a été réalisée. En raison de la survenue fréquente de thrombocytopenies sévères et prolongées, on doit soupeser les bienfaits possibles des médicaments affectant la fonction plaquettaire et/ou la coagulation en regard du risque accru de saignements et d'hémorragie.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) se prête à une administration en clinique externe en conformité avec les conditions d'exercice du permis accordé par la Commission canadienne de sûreté nucléaire. BEXXAR<sup>®</sup> est conçu comme un traitement unique. L'innocuité de la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> lorsqu'elle est administrée en cycles répétés ou associée à d'autres formes d'irradiation ou de chimiothérapie n'a pas été évaluée.

### Considérations posologiques

L'innocuité de BEXXAR<sup>®</sup> n'a été établie que chez des patients recevant des agents de blocage de la thyroïde et une prémédication pour atténuer ou prévenir les réactions à la perfusion (voir Médicaments concomitants).

**Médicaments concomitants :** L'innocuité de BEXXAR<sup>®</sup> a été établie dans des études où tous les patients ont reçu les médicaments suivants en concomitance :

- Agents de protection de la thyroïde : 4 gouttes d'une solution saturée d'iodure de potassium par voie orale 3 fois par jour; 20 gouttes de solution de lugol par voie orale 3 fois par jour ou comprimés d'iodure de potassium à raison de 130 mg par jour par voie orale. L'administration des agents de protection de la thyroïde doit commencer au moins 24 heures avant celle de la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab et continuer jusqu'à 2 semaines après l'administration de la dose thérapeutique de <sup>131</sup>I-tositumomab.
- **Les patients ne doivent pas recevoir la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab avant d'avoir reçu au moins trois doses d'une solution saturée d'iodure de potassium, trois doses de la solution de lugol ou une dose de 130 mg d'iodure de potassium en comprimés (au moins 24 heures avant la dose dosimétrique).**
- Acétaminophène à raison de 650 mg par voie orale et diphenhydramine à raison de 50 mg par voie orale 30 minutes avant l'administration du tositumomab aux étapes dosimétrique et thérapeutique.

## **Posologie**

BEXXAR<sup>®</sup> est constitué de quatre composants administrés en deux étapes distinctes : une étape dosimétrique, suivie de 7 à 14 jours plus tard d'une étape thérapeutique.

### **Étape dosimétrique**

- Administrer une dose de 450 mg de tositumomab dans 50 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes. Dans les cas de toxicité légère à modérée en rapport avec la perfusion, réduire la vitesse de perfusion de 50 %; dans les cas de toxicité sévère, interrompre la perfusion. Après la résolution complète d'une toxicité sévère due à la perfusion, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite de 50 %.
- Administrer le <sup>131</sup>I-tositumomab (contenant 185 MBq (5,0 mCi) d'iode 131 et 35 mg de tositumomab) dans 30 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % par voie intraveineuse sur une période de 20 minutes. Dans les cas de toxicité légère à modérée en rapport avec la perfusion, réduire la vitesse de perfusion de 50 %; dans les cas de toxicité sévère, interrompre la perfusion. Après la résolution complète de la toxicité sévère due à la perfusion, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite de 50 %.

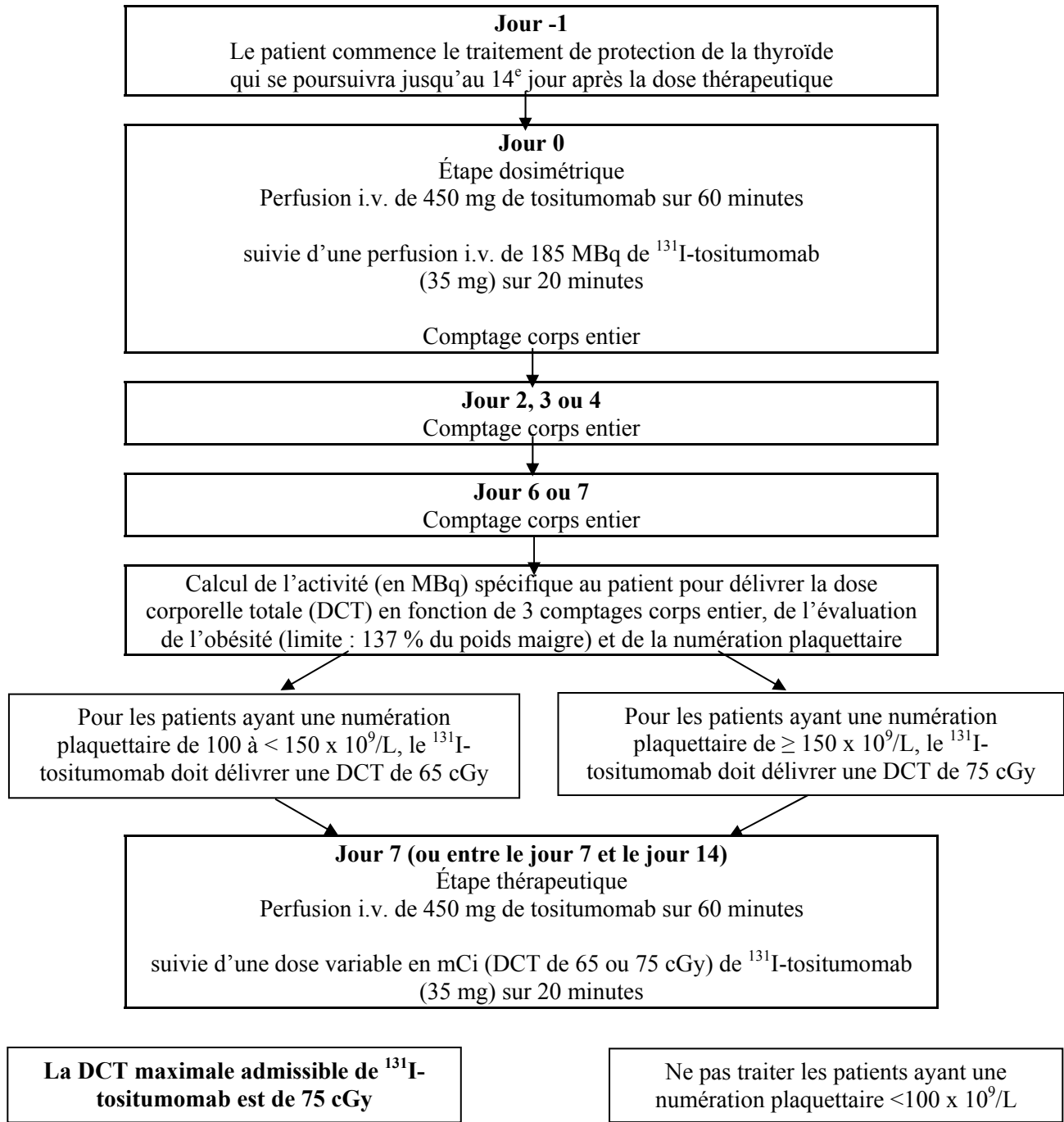
### **Étape thérapeutique**

Remarque : Ne pas procéder à l'étape thérapeutique si la biodistribution est altérée (voir Évaluation de la biodistribution du <sup>131</sup>I-tositumomab).

- Administrer une dose de 450 mg de tositumomab dans 50 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes. Dans les cas de toxicité légère à modérée en rapport avec la perfusion, réduire la vitesse de perfusion de 50 %; dans les cas de toxicité sévère, interrompre la perfusion. Après la résolution complète de la toxicité sévère due à la perfusion, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite de 50 %.
- Administration du <sup>131</sup>I-tositumomab (voir Calcul de l'activité de l'iode 131 pour la dose thérapeutique). Dans les cas de toxicité légère à modérée en rapport avec la perfusion, réduire la vitesse de perfusion de 50 %; dans les cas de toxicité sévère, interrompre la perfusion. Après la résolution complète d'une toxicité sévère due à la perfusion, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite de 50 %.
- Taux de plaquettes supérieur ou égal à  $150 \times 10^9/L$  : La dose recommandée est l'activité de l'iode 131 calculée pour délivrer une irradiation corporelle totale de 75 cGy et 35 mg de tositumomab, administrés par voie intraveineuse sur une période de 20 minutes.
- Thrombocytopénie de grade 1 selon l'échelle du National Cancer Institute (numération plaquettaire  $\geq 100 \times 10^9/L$  mais  $< 150 \times 10^9/L$ ) : La dose recommandée est l'activité de l'iode 131 calculée pour délivrer une irradiation corporelle totale de 65 cGy et 35 mg de tositumomab, administrés par voie intraveineuse sur une période de 20 minutes.

Le schéma d'administration est présenté à la Figure 1.

**Figure 1 : Dose efficace recommandée – Schéma d'administration**



## Dosimétrie

Les sections suivantes décrivent les méthodes utilisées pour l'acquisition des images destinées à la collecte des données de dosimétrie, l'interprétation des images de biodistribution, le calcul du temps de séjour et le calcul de l'activité cumulée. Prière de lire attentivement toutes les sections.

### Acquisition et interprétation des images

On doit suivre la procédure de contrôle de la qualité précisée par le fabricant pour la gamma-caméra et son système informatique, le collimateur et l'activimètre. Une variation inférieure à 20 % entre les valeurs maximale et minimale du nombre de comptes par pixel dans le champ de vue utile (UFOV) est acceptable en ce qui a trait à l'uniformité intrinsèque pour l'iode 131, mais une variation inférieure à 10 % est préférable. Il est fortement recommandé d'appliquer à la caméra des corrections d'uniformité propres à l'iode 131 plutôt que d'appliquer une correction d'énergie inférieure à la fenêtre de l'iode 131. L'uniformité extrinsèque de la caméra doit être vérifiée au moins une fois par mois à l'aide d'une source de  $^{99m}\text{Tc}$  ou de  $^{57}\text{Co}$  avec la fenêtre appropriée.

Des procédures de contrôle de la qualité (ponctuelles) additionnelles sont nécessaires. Pour s'assurer de l'exactitude et de la précision du comptage corps entier, il faut soumettre la gamma-caméra à des mesures de validation et de contrôle de la qualité chaque jour où elle est utilisée pour obtenir des images chez des patients.

Chaque jour d'imagerie, trois scintigraphies du corps entier – plan antérieur – sont réalisées, une pour la source, une pour le bruit de fond et une autre pour le patient. On effectue les scintigraphies de la source, du bruit de fond et du patient en mode corps entier en utilisant exactement les mêmes paramètres de balayage pour les trois. Les comptes de la source et du bruit de fond sont obtenus en premier, et la sensibilité de la caméra (c.-à-d., rendement de comptage constant) est établie avant d'effectuer le comptage chez le patient.

Le nombre total de comptes obtenus pour chaque scintigraphie est enregistré séparément. Prière de noter que pour certains appareils, il faut tracer une région d'intérêt autour du champ de vision du corps entier pour obtenir le nombre total de comptes détectés en mode corps entier. Utiliser la procédure convenant au type de caméra utilisée.

### **Préparation de la gamma-caméra**

**Il faut utiliser la même caméra, le même collimateur, la même vitesse de balayage, la même fenêtre d'énergie ainsi que les mêmes réglages pour toutes les scintigraphies.**

La gamma-caméra doit permettre d'obtenir des images du corps entier et avoir un grand ou très grand champ de vision ainsi qu'une interface numérique.

La caméra et l'ordinateur doivent être paramétrés de la manière suivante pour l'examen :

- collimateur à trous parallèles, moyenne ou haute énergie
- fenêtre symétrique de 20-25 % centrée sur le pic de l'iode à 364 keV
- matrice : matrice convenant au corps entier

- vitesse de balayage : 30-100 cm/minute selon le collimateur (314-414 keV)

### **Comptage de la source étalonnée pour le contrôle de la qualité**

La sensibilité de la caméra pour l'iode 131 doit être déterminée chaque jour. La sensibilité de la gamma-caméra est établie par balayage d'une source d'iode 131 (p. ex., 7400 - 9250 kBq (200 – 250 µCi) dans au moins 20 mL de solution salée dans un flacon pharmaceutique scellé) dont l'activité a été étalonnée. La radioactivité de la source d'iode 131 est d'abord établie à l'aide d'un activimètre clinique étalonné selon les normes du NIST à la position correspondant à l'iode 131.

### **Comptage du bruit de fond**

Le comptage du bruit de fond est obtenu par balayage en l'absence de source de radioactivité. Ce comptage doit être effectué après le comptage de la source étalonnée et juste avant la scintigraphie du patient.

Si le bruit de fond est anormalement élevé, la source doit être identifiée et, si possible, éliminée. Si le bruit de fond est anormalement bas, on doit vérifier la fenêtre d'énergie de la caméra et le collimateur et reprendre le comptage du bruit de fond.

Pour obtenir le nombre de comptes par kBq (µCi), on divise le nombre net de comptes de la source (après soustraction du bruit de fond) par l'activité étalonnée le jour où ces comptages sont effectués. Pour une caméra et un collimateur donnés, le nombre de comptes par kBq (µCi) doit être relativement constant. Lorsqu'il varie de plus de 10 % comparativement à la valeur usuelle, on doit établir la raison de cette différence, apporter les correctifs qui s'imposent et répéter le comptage de la source.

### **Comptage corps entier du patient**

Obtenir des images corps entier, plan antérieur, pour le comptage par gamma-caméra. Pour un patient donné, il faut utiliser la même gamma-caméra pour tous les balayages. Pour obtenir des mesures justes, les extrémités doivent être comprises dans les images et les bras ne doivent pas se superposer au corps. Le balayage doit être centré sur la ligne médiane du corps. Noter l'heure à laquelle commence la perfusion de la dose dosimétrique radiomarquée et l'heure à laquelle commence chaque acquisition.

Trois comptages seront effectués à l'aide de la gamma-caméra :

**1<sup>er</sup> comptage : Dans l'heure suivant la fin de la perfusion** de la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab, avant que le patient urine.

**2<sup>e</sup> comptage : De 2 à 4 jours après l'administration** de la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab et immédiatement après que le patient a uriné.

**3<sup>e</sup> comptage : 6 ou 7 jours après l'administration** de la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab et immédiatement après que le patient a uriné.

Il n'est pas nécessaire d'obtenir d'image de la tumeur ou des organes.

### **Évaluation de la biodistribution du <sup>131</sup>I-tositumomab**

La biodistribution du <sup>131</sup>I-tositumomab doit être mesurée soit par l'évaluation du temps de séjour total dans l'organisme soit par l'examen visuel des images du corps entier obtenues par gamma-caméra lors du premier comptage (dans l'heure suivant la fin de la perfusion) et du deuxième comptage (de 2 à 4 jours après l'administration). Il peut être nécessaire d'évaluer l'image obtenue lors du troisième comptage (6 ou 7 jours après l'administration) pour résoudre d'éventuelles ambiguïtés. La biodistribution ne doit pas être évaluée au moyen de la troisième image. Si l'une de ces méthodes indique que la biodistribution est altérée, comparativement à celle attendue décrite ci-dessous, la dose thérapeutique de <sup>131</sup>I-tositumomab ne doit pas être administrée. On doit consulter un spécialiste en médecine nucléaire et/ou un radio-oncologue (selon le cas) pour déterminer si les scintigraphies indiquent une altération de la biodistribution par rapport à la biodistribution attendue décrite ci-dessous.

Des images du plan antérieur obtenues à l'aide d'un collimateur à haute ou moyenne énergie à 30-100 cm/minute (selon le cas) sont adéquates pour l'évaluation.

### **Biodistribution attendue**

**Temps de séjour total dans l'organisme :** Le temps de séjour total médian dans l'organisme est de 90 heures, l'intervalle attendu étant de 50 à 150 heures.

**Scintigraphie corps entier :** Sur la première image, obtenue peu de temps après l'injection de la dose dosimétrique, la majeure partie de l'activité se trouve dans le pool sanguin (cœur et grands vaisseaux sanguins) et la quantité captée dans la rate et le foie normaux est généralement moins importante que dans le cœur. Sur la deuxième image, obtenue de 2 à 4 jours après l'administration de la dose dosimétrique, l'activité a significativement diminué dans le sang et est en général modérément réduite dans le foie et la rate. Les images peuvent montrer un captage par la thyroïde, les reins, l'estomac et la vessie et un captage minimal dans les poumons. Le captage par la tumeur dans les tissus mous et les organes normaux peut prendre l'aspect de régions de plus grande intensité dans les images plus tardives. Si la tumeur est présente dans la rate, on s'attend à un captage splénique focal ou modérément intense. La visualisation des tumeurs est souhaitable, mais elle n'est pas nécessaire pour juger de la biodistribution.

### **Biodistribution altérée**

**Temps de séjour total dans l'organisme :** On considère qu'un temps de séjour total dans l'organisme se situant à l'extérieur de l'intervalle de 50 à 150 heures est altéré. (Remarque : Si les résultats tombent à l'extérieur de l'intervalle, vérifier d'abord l'acquisition d'images par la caméra et les calculs du temps de séjour total dans l'organisme).

**Scintigraphie corps entier :** Le premier jour, si le pool sanguin n'est pas visualisé sur le premier comptage ou s'il y a un captage intense et diffus du traceur dans le foie et/ou la rate ou encore un captage évoquant une obstruction urinaire, la biodistribution est altérée. On ne s'attend pas à voir

un captage pulmonaire diffus plus élevé que celui du pool sanguin le premier jour, à moins d'une atteinte tumorale des poumons.

### **Calcul de l'activité de l'iode 131 pour la dose thérapeutique**

Il y a deux méthodes possibles pour calculer l'activité de l'iode 131 radioactif pour la dose thérapeutique. On peut obtenir les valeurs dérivées et effectuer les calculs de la dose thérapeutique manuellement (voir le guide de dosimétrie) ou ces valeurs peuvent être calculées automatiquement au moyen du logiciel de dosimétrie BEXXAR<sup>®</sup>.

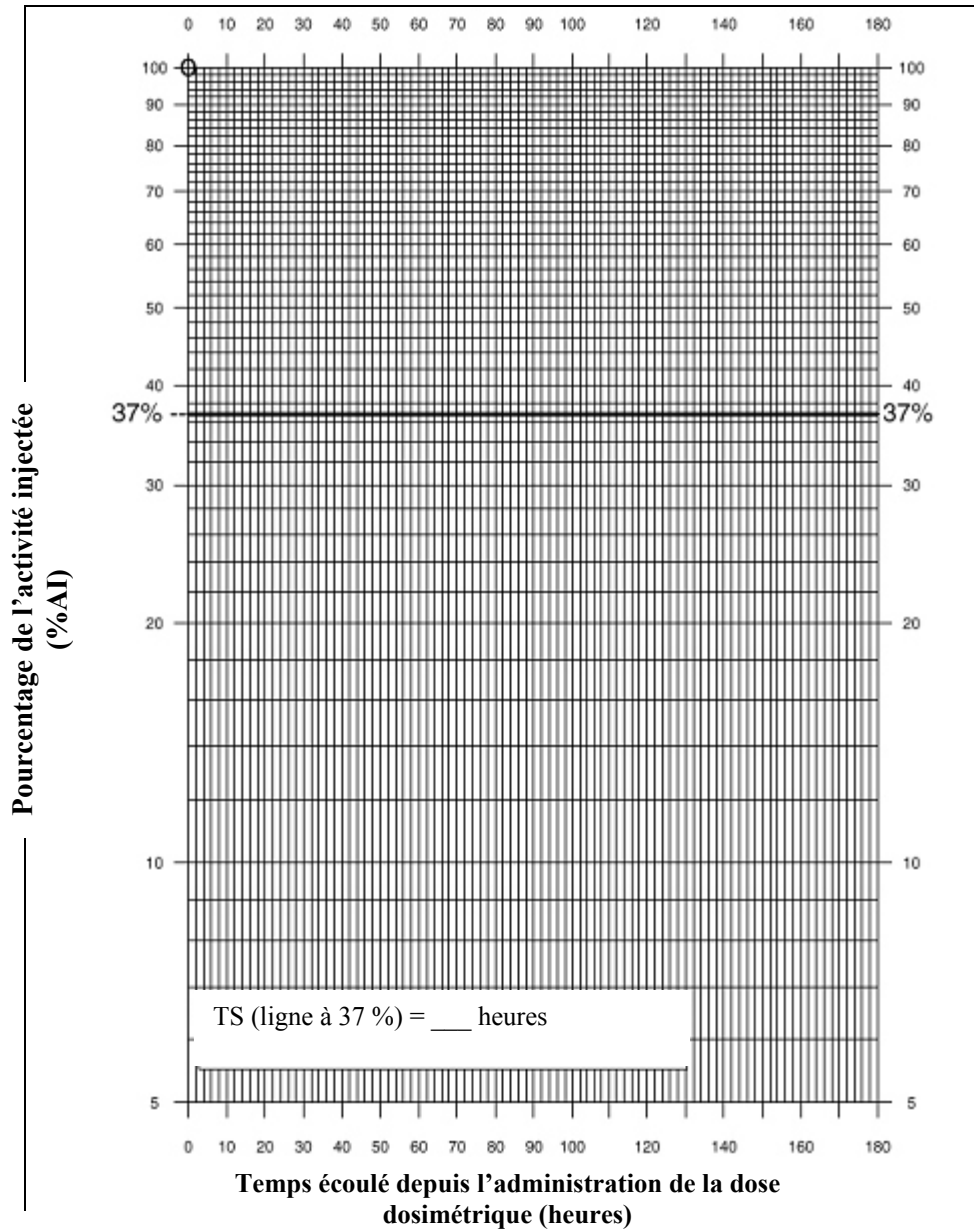
Les méthodes permettant de déterminer l'activité cumulée (MBq•h ou mCi•h), le temps de séjour (h) et la dose corporelle totale désirée (cGy) sont décrites ci-dessous.

### **Temps de séjour (h)**

Pour chaque mesure, on obtient le nombre de comptes pour le corps entier après correction pour le bruit de fond (nombre de comptes net) en soustrayant le bruit de fond du nombre de comptes pour le corps entier, plan antérieur. On obtient le pourcentage de l'activité injectée restant à un temps donné en divisant le nombre de comptes net obtenu à ce temps par la valeur correspondante du Jour 0 et en multipliant le résultat par 100. La période allant du début de l'administration de la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab jusqu'à l'acquisition du nombre de comptes pour le corps entier est calculée en heures. On détermine le temps de séjour (h) en portant sur le Graphique 1 les pourcentages de l'activité injectée des deux derniers comptages en fonction du temps écoulé depuis le début de la perfusion.



**Graphique 1**  
**Évaluation du temps de séjour total dans l'organisme**



Une droite d'ajustement est ensuite tracée, partant de 100 % (la valeur du jour 0) et passant par les deux points (si la droite ne touche pas les deux points, l'un des points doit se trouver au-dessus de la droite et l'autre, à égale distance en dessous). Le temps de séjour (h) est lu sur l'abscisse du graphique au point correspondant à l'intersection de la droite et de la ligne horizontale à 37 % d'activité injectée.

### Activité cumulée (MBq•h)

Pour établir l'activité cumulée (MBq•h), trouver la masse effective maximale du patient selon son sexe et sa taille au Tableau 5. Si le poids du patient est inférieur à la masse effective maximale, le poids réel doit être utilisé dans le tableau d'activité cumulée (Tableau 6). Si le poids du patient est plus élevé que sa masse effective maximale, la valeur du Tableau 5 doit être utilisée.

**Tableau 5**  
**Dosimétrie - Masse effective maximale**

Hommes			Femmes		
Taille (pi - po)	Taille (cm)	Masse effective maximale (kg)	Taille (pi - po)	Taille (cm)	Masse effective maximale (kg)
4'-5"	134,5	40,5	4'-5"	134,5	40,7
4'-6"	137,0	44,2	4'-6"	137,0	43,8
4'-7"	140,0	47,9	4'-7"	140,0	47,0
4'-8"	142,0	51,6	4'-8"	142,0	50,2
4'-9"	145,0	55,3	4'-9"	145,0	53,3
4'-10"	147,5	59,0	4'-10"	147,5	56,5
4'-11"	150,0	62,7	4'-11"	150,0	59,7
5'-0"	152,5	66,3	5'-0"	152,5	62,8
5'-1"	155,0	70,0	5'-1"	155,0	66,0
5'-2"	157,5	73,7	5'-2"	157,5	69,2
5'-3"	160,0	77,4	5'-3"	160,0	72,3
5'-4"	162,5	81,1	5'-4"	162,5	75,5
5'-5"	165,0	84,8	5'-5"	165,0	78,7
5'-6"	167,5	88,5	5'-6"	167,5	81,8
5'-7"	170,0	92,2	5'-7"	170,0	85,0
5'-8"	172,5	95,8	5'-8"	172,5	88,2
5'-9"	175,5	99,5	5'-9"	175,5	91,3
5'-10"	178,0	103,2	5'-10"	178,0	94,5
5'-11"	180,5	106,9	5'-11"	180,5	97,7
6'-0"	183,0	110,6	6'-0"	183,0	100,8
6'-1"	185,5	114,3	6'-1"	185,5	104,0
6'-2"	188,0	118,0	6'-2"	188,0	107,2
6'-3"	190,5	121,7	6'-3"	190,5	110,3
6'-4"	193,0	125,4	6'-4"	193,0	113,5
6'-5"	195,5	129,0	6'-5"	195,5	116,7
6'-6"	198,0	132,7	6'-6"	198,0	119,8
6'-7"	200,5	136,4	6'-7"	200,5	123,0
6'-8"	203,0	140,0	6'-8"	203,0	126,2
6'-9"	205,5	143,8	6'-9"	205,5	129,3
6'-10"	208,5	147,5	6'-10"	208,5	132,5
6'-11"	211,0	151,2	6'-11"	211,0	135,7
7'-0"	213,5	154,9	7'-0"	213,5	138,8

Multiplier les livres par 0,454 pour obtenir des kilogrammes. Pour calculer la masse effective maximale chez les patients dont la taille ne figure pas dans le tableau, utiliser les formules suivantes :

Hommes : masse effective maximale (kg) = 65,76 + 1,452 (taille en cm - 152)

Femmes : masse effective maximale (kg) = 62,34 + 1,247 (taille en cm - 152)

Adapté de Zasadny KR *et al.*<sup>23</sup>

**Tableau 6**  
**Dosimétrie – Activité cumulée**

Masse <sup>a</sup> (kg)	Activité cumulée (MBq•h)	Masse <sup>a</sup> (kg)	Activité cumulée (MBq•h)	Masse <sup>a</sup> (kg)	Activité cumulée (MBq•h)	Masse <sup>a</sup> (kg)	Activité cumulée (MBq•h)	Masse <sup>a</sup> (kg)	Activité cumulée (MBq•h)
40,0	171606	60,0	247382	80,0	320790	100,0	392015	120,0	461131
40,5	173530	60,5	249269	80,5	322566	100,5	393791	120,5	462833
41,0	175491	61,0	251119	81,0	324379	101,0	395530	121,0	464572
41,5	177452	61,5	253006	81,5	326192	101,5	397306	121,5	466274
42,0	179376	62,0	254856	82,0	327968	102,0	399045	122,0	467976
42,5	181337	62,5	256706	82,5	329781	102,5	400821	122,5	469678
43,0	183261	63,0	258593	83,0	331557	103,0	402560	123,0	471417
43,5	185185	63,5	260443	83,5	333370	103,5	404299	123,5	473119
44,0	187109	64,0	262293	84,0	335146	104,0	406075	124,0	474821
44,5	189033	64,5	264143	84,5	336922	104,5	407814	124,5	476523
45,0	190920	65,0	265993	85,0	338698	105,0	409553	125,0	478225
45,5	192844	65,5	267806	85,5	340474	105,5	411292	125,5	479927
46,0	194768	66,0	269656	86,0	342287	106,0	413031	126,0	481629
46,5	196655	66,5	271506	86,5	344063	106,5	414770	126,5	483331
47,0	198542	67,0	273319	87,0	345839	107,0	416509	127,0	485033
47,5	200466	67,5	275169	87,5	347578	107,5	418248	127,5	486735
48,0	202353	68,0	276982	88,0	349354	108,0	419987	128,0	488400
48,5	204240	68,5	278832	88,5	351130	108,5	421726	128,5	490102
49,0	206127	69,0	280645	89,0	352906	109,0	423465	129,0	491804
49,5	207977	69,5	282458	89,5	354645	109,5	425204	129,5	493469
50,0	209864	70,0	284271	90,0	356421	110,0	426906	130,0	495171
50,5	211788	70,5	286121	90,5	358234	110,5	428645	130,5	496873
51,0	213675	71,0	287971	91,0	360010	111,0	430384	131,0	498538
51,5	215562	71,5	298821	91,5	361823	111,5	432086	131,5	500240
52,0	217486	72,0	291671	92,0	363599	112,0	433825	132,0	501905
52,5	219373	72,5	293484	92,5	365375	112,5	435527	132,5	503607
53,0	221260	73,0	295334	93,0	367188	113,0	437266	133,0	505272
53,5	223147	73,5	297147	93,5	368964	113,5	438968	133,5	506937
54,0	225034	74,0	298997	94,0	370740	114,0	440670	134,0	508639
54,5	226921	74,5	300810	94,5	372516	114,5	442409	134,5	510304
55,0	228808	75,0	302660	95,0	374329	115,0	444111	135,0	511969
55,5	230658	75,5	304473	95,5	376105	115,5	445813	135,5	513634
56,0	232545	76,0	306286	96,0	377881	116,0	447515	136,0	515336
56,5	234395	76,5	308099	96,5	379657	116,5	449217	136,5	517001
57,0	236282	77,0	309912	97,0	381433	117,0	450919	137,0	518666
57,5	238132	77,5	311725	97,5	383209	117,5	452621	137,5	520331
58,0	239982	78,0	313538	98,0	384948	118,0	454323	138,0	521996
58,5	241832	78,5	315351	98,5	386724	118,5	456025	138,5	523661
59,0	243682	79,0	317164	99,0	388500	119,0	457727	139,0	525326
59,5	245532	79,5	318977	99,5	390276	119,5	459429	139,5	526954

<sup>a</sup> La moindre des valeurs entre le poids réel du patient (kg) et la masse effective maximale (kg) du Tableau 5. Pour les valeurs situées entre 140 kg et 160 kg, utiliser la formule suivante :

**Activité cumulée (MBq•h) = 14287 + (88,74) (poids en kg - 140)**

### **Calcul de l'activité de l'iode 131 pour la dose thérapeutique de <sup>131</sup>I-tositumomab**

L'équation suivante est utilisée pour calculer l'activité de l'iode 131 nécessaire pour délivrer la dose corporelle totale désirée de rayonnements.

$$\text{Activité de l'iode 131 (MBq*)} = \frac{\text{Activité cumulée (MBq•h)}}{\text{Temps de séjour (h)}} \times \frac{\text{Dose corporelle totale désirée (cGy)}}{75 \text{ cGy}}$$

\*1 mCi = 37 MBq

### **Directives pour la préparation et l'utilisation**

#### **PRÉPARATION DE BEXXAR<sup>®</sup>**

##### **Généralités**

**Lire attentivement toutes les instructions et rassembler le matériel nécessaire avant de préparer la dose à administrer.**

**Les doses dosimétrique et thérapeutique de <sup>131</sup>I-tositumomab doivent être mesurées par un système d'étalonnage de la radioactivité approprié immédiatement avant l'administration. Il faut que l'activimètre soit utilisé conformément aux indications du fabricant et aux normes de contrôle de la qualité pour les mesures de l'iode 131.**

**Toutes les fournitures utilisées dans la préparation et l'administration de la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> doivent être stériles.** Utiliser les techniques d'asepsie ainsi que les précautions d'usage dans la manipulation des produits radioactifs pendant la préparation des composants de BEXXAR<sup>®</sup>.

Le port de gants (latex, vinyle, etc.) est nécessaire pour la préparation et l'administration du produit. Les doses de <sup>131</sup>I-tositumomab doivent être préparées, dosées et administrées par du personnel dûment autorisé à manipuler ou à administrer des radionucléides. Un blindage adéquat doit être utilisé pendant la préparation et l'administration du produit.

Les restrictions quant aux contacts du patient avec d'autres personnes et son congé de l'hôpital doivent absolument tenir compte de la réglementation applicable et/ou des conditions appropriées stipulées dans le permis délivré par les organisations officielles compétentes locales.

## **Préparatifs en vue de l'étape dosimétrique**

### **Dose de tositumomab**

#### ***Méthode :***

1. En utilisant une aiguille stérile, retirer et jeter 32 mL de solution d'un sac contenant 50 mL d'une solution stérile injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP.
2. Prélever tout le contenu des deux flacons de 225 mg de tositumomab (pour un total de 450 mg dans 32 mL) et transférer dans le sac pour perfusion contenant 18 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, pour un volume final de 50 mL.
3. Mélanger doucement en retournant le sac ou en le faisant pivoter. **Ne pas secouer.**
4. Le tositumomab dilué peut être conservé pendant une période allant jusqu'à 24 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F-46 °F) et jusqu'à 8 heures à température ambiante.

Remarque : La solution de tositumomab peut contenir des particules qui sont généralement blanches. Le produit devrait être limpide ou opalescent, incolore ou jaunâtre.

### **Préparation de la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab**

#### ***Méthode :***

1. Laisser décongeler le flacon de <sup>131</sup>I-tositumomab dosimétrique dans un contenant de plomb approprié pendant au moins 60 minutes à température ambiante (jusqu'à 120 minutes pourraient être nécessaires pour la décongélation).
2. Selon l'activité volumique du flacon (voir la fiche technique fournie avec la trousse dosimétrique), calculer la quantité de <sup>131</sup>I-tositumomab nécessaire pour obtenir une activité de 185 MBq (5,0 mCi).
3. Prélever la quantité de <sup>131</sup>I-tositumomab calculée à l'étape précédente.
4. Transférer ce volume dans le flacon de préparation blindé.
5. Mesurer l'activité (MBq) de la dose pour s'assurer d'avoir l'activité appropriée.
  - a) Si l'activité de la dose est 185 MBq (5,0 mCi) (+/-10 %), passer à l'étape 6.
  - b) Si la dose prélevée ne contient pas 185 MBq (5,0 mCi) (+/-10 %), recalculer l'activité du <sup>131</sup>I-tositumomab en fonction du volume et de l'activité présents dans le flacon de préparation. Recalculer le volume nécessaire de <sup>131</sup>I-tositumomab pour obtenir une activité de 185 MBq (5,0 mCi). À l'aide de la même seringue de 30 mL, ajouter ou enlever le volume approprié de <sup>131</sup>I-tositumomab de manière à ce que le flacon de préparation contienne le volume de <sup>131</sup>I-tositumomab correspondant à une activité de

185 MBq (5,0 mCi) (+/-10 %). Mesurer de nouveau l'activité du flacon de préparation et passer à l'étape 6.

6. Calculer la quantité de tositumomab contenue dans la solution de  $^{131}\text{I}$ -tositumomab dans le flacon de préparation blindé en fonction du volume et de la concentration de protéines (voir la fiche technique du produit fournie avec la trousse dosimétrique).
7. Si le flacon de préparation blindé contient moins de 35 mg de tositumomab, calculer la quantité additionnelle nécessaire pour obtenir 35 mg de protéines au total. Calculer le volume à prélever du flacon contenant 35 mg de tositumomab en fonction de la concentration de protéines. Retirer ce volume du flacon contenant 35 mg de tositumomab et le transférer dans le flacon de préparation blindé. Le flacon de préparation devrait maintenant contenir 35 mg de tositumomab.
8. Ajouter une quantité suffisante d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, au flacon de préparation blindé pour obtenir un volume final de 30 mL. Mélanger délicatement.
9. Retirer tout le contenu du flacon de préparation à l'aide d'une seringue de 30 mL ou plus munie d'une aiguille de gros calibre (18 - 20).
10. Mesurer et noter l'activité.

## **Administration**

### **Administration de la dose dosimétrique**

BEXXAR<sup>®</sup> est administré au moyen d'un dispositif de perfusion i.v. muni d'un filtre intégré de 0,22 micron. **Il faut utiliser le même dispositif de perfusion avec le même filtre tout au long de l'étape dosimétrique ou de l'étape thérapeutique. Un changement de filtre peut entraîner une perte de médicament.** Si une nouvelle ligne intraveineuse sans filtre intégré est raccordée à l'accès intraveineux du patient, on doit purger la ligne intraveineuse avec du chlorure de sodium à 0,9 % avant d'administrer le  $^{131}\text{I}$ -tositumomab.

### ***Perfusion du tositumomab***

Un filtre de 0,22 micron doit être fixé à la tubulure de perfusion intraveineuse principale reliée au sac contenant la solution stérile injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Purger les lignes. Installer les sacs de tositumomab et administrer le tositumomab par perfusion de 60 minutes. Une fois la perfusion terminée, injecter 50 mL de solution salée dans le sac vide de tositumomab et mélanger. Rincer la tubulure de perfusion intraveineuse principale et le filtre i.v. intégré pendant 10 minutes. Jeter le sac de tositumomab.

### **Perfusion de la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab**

Régler le pousse-seringue de manière à ce que la dose totale de 185 MBq (5,0 mCi) (35 mg) de <sup>131</sup>I-tositumomab soit injectée en 20 minutes. À la fin de la perfusion, fixer une seringue contenant 30 mL de chlorure de sodium à 0,9 % au robinet à 3 voies et rincer la seringue. Administrer les 30 mL de la solution de rinçage par perfusion de 10 minutes au patient (vitesse de perfusion de 180 mL/heure).

### **Détermination de la dose pour l'étape thérapeutique** (voir Calcul de l'activité de l'iode 131 pour la dose thérapeutique)

La méthode utilisée pour déterminer et calculer la dose thérapeutique d'iode 131 (MBq ou mCi) qui convient à un patient comporte trois étapes :

1. Après la perfusion de la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab, réaliser le comptage corps entier par gamma-caméra et les images corps entier :
  - dans l'heure qui suit la perfusion et avant la miction;
  - de 2 à 4 jours après la perfusion de la dose dosimétrique, après une miction;
  - 6 ou 7 jours après la perfusion de la dose dosimétrique, après une miction.
2. Évaluer la biodistribution. Si celle-ci est altérée, la dose thérapeutique ne doit pas être administrée.
3. Calculer la quantité d'iode 131 pour la dose thérapeutique. Cette étape peut être effectuée manuellement ou automatiquement au moyen du logiciel de dosimétrie BEXXAR<sup>®</sup>.

Pour plus de renseignements concernant l'acquisition d'images et le calcul de la dose thérapeutique, voir la section **Dosimétrie**.

### **Préparatifs en vue de l'étape thérapeutique (de 7 à 14 jours après l'étape dosimétrique)**

#### **Dose de tositumomab**

Voir **Préparatifs en vue de l'étape dosimétrique. Dose de tositumomab**

#### **Préparation de la dose thérapeutique de <sup>131</sup>I-tositumomab**

##### **Méthode :**

1. Laisser décongeler le flacon de <sup>131</sup>I-tositumomab thérapeutique dans un contenant de plomb approprié pendant au moins 60 minutes à température ambiante (jusqu'à 120 minutes pourraient être nécessaires pour la décongélation).
2. Calculer la dose de <sup>131</sup>I-tositumomab nécessaire (voir Calcul de l'activité de l'iode 131 pour la dose thérapeutique).
3. Selon l'activité volumique du flacon (voir la fiche technique pour chaque flacon fournie avec la trousse thérapeutique), calculer la quantité de <sup>131</sup>I-tositumomab nécessaire pour la dose thérapeutique.

4. À l'aide d'une ou de plusieurs seringues de 30 mL, prélever la quantité calculée à l'étape précédente des flacons de  $^{131}\text{I}$ -tositumomab.
5. Transférer ce volume dans le flacon de préparation blindé.
6. Mesurer l'activité (MBq ou mCi) de la dose pour s'assurer d'avoir l'activité appropriée.
  - a) Si l'activité correspond à la dose ( $\pm 10\%$ ) calculée requise pour l'étape thérapeutique, passer à l'étape 7.
  - b) Si la dose prélevée ne contient pas la dose souhaitée ( $\pm 10\%$ ), recalculer l'activité du  $^{131}\text{I}$ -tositumomab en fonction du volume et de l'activité présents dans le flacon de préparation. Recalculer le volume de  $^{131}\text{I}$ -tositumomab contenant l'activité nécessaire pour la dose thérapeutique. À l'aide de la même seringue, ajouter ou enlever le volume approprié de  $^{131}\text{I}$ -tositumomab de manière à ce que le flacon de préparation contienne le volume de  $^{131}\text{I}$ -tositumomab correspondant à la dose thérapeutique. Mesurer de nouveau l'activité du flacon de préparation et passer à l'étape 7.
7. Calculer la quantité (en protéines) de tositumomab contenue dans la solution de  $^{131}\text{I}$ -tositumomab du flacon de préparation blindé en fonction du volume et de la concentration de protéines (voir la fiche technique du produit).
8. Si le flacon de préparation blindé contient moins de 35 mg de tositumomab, calculer la quantité additionnelle nécessaire pour obtenir 35 mg de protéines au total. Calculer le volume à prélever du flacon contenant 35 mg de tositumomab en fonction de la concentration de protéines. Retirer ce volume du flacon contenant 35 mg de tositumomab et le transférer dans le flacon de préparation blindé. Le flacon de préparation devrait maintenant contenir 35 mg de tositumomab.

Remarque : Si la dose de  $^{131}\text{I}$ -tositumomab nécessite l'utilisation de 2 flacons ou d'un flacon complet de  $^{131}\text{I}$ -tositumomab, il ne sera peut-être pas nécessaire d'ajouter des protéines à partir du flacon de 35 mg de tositumomab.
9. Ajouter une quantité suffisante d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, au flacon de préparation blindé pour obtenir un volume final de 30 mL. Mélanger délicatement.
10. Retirer tout le contenu du flacon de préparation à l'aide d'une seringue stérile de 30 ou de 60 mL munie d'une aiguille de gros calibre.
11. Mesurer et noter l'activité.



### **Administration de la dose thérapeutique**

Remarque : Le congé de l'hôpital doit obligatoirement être accordé en conformité avec les règles en vigueur dans l'établissement et la réglementation canadienne applicable.

La thérapie BEXXAR<sup>®</sup> peut être administrée en clinique externe pourvu que le patient reçoive des consignes précises visant à réduire l'exposition d'autres personnes aux rayonnements.

### **Perfusion du tositumomab**

Voir **Administration de la dose dosimétrique : Perfusion du tositumomab**

### **Perfusion de la dose thérapeutique de <sup>131</sup>I-tositumomab**

Régler le pousse-seringue de manière à ce que toute la dose thérapeutique de <sup>131</sup>I-tositumomab soit injectée en 20 minutes.

À la fin de l'administration de <sup>131</sup>I-tositumomab, fermer le robinet côté seringue. Rincer la tubulure de perfusion secondaire et la rallonge en utilisant du chlorure de sodium injectable à 0,9 % stérile, USP, provenant d'un sac de 50 mL.

### **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

Certains patients ont reçu une dose corporelle totale de rayonnements dépassant 75 cGy. La dose maximale de la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) administrée au cours des essais cliniques était de 88 cGy. Trois patients ont reçu une dose corporelle totale de 85 cGy de <sup>131</sup>I-tositumomab dans le cadre d'une étude à doses croissantes. Deux des trois patients ont présenté une toxicité de grade 4 d'une durée de 5 semaines et se sont rétablis par la suite. De plus, le surdosage accidentel de BEXXAR<sup>®</sup> s'est produit chez un patient qui a reçu une dose corporelle totale de 88 cGy. Le patient a souffert d'une toxicité hématologique de grade 3 d'une durée de 18 jours. On doit surveiller étroitement les patients qui reçoivent accidentellement une surdose de <sup>131</sup>I-tositumomab car ils pourraient présenter une cytopénie et des effets toxiques liés aux rayonnements. L'efficacité d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques comme mesure d'appoint pour les lésions de la moelle n'a pas été étudiée. Avant de recourir à cette mesure, on doit toutefois tenir compte de la pharmacocinétique de BEXXAR<sup>®</sup> et de la vitesse de désintégration de l'iode 131 afin de réduire au minimum le risque d'irradiation des cellules souches hématopoïétiques administrées.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) est un traitement anticancéreux de radio-immunothérapie utilisant un anticorps monoclonal, le tositumomab, et son équivalent radiomarqué, le <sup>131</sup>I-tositumomab.

### **Mode d'action**

Le tositumomab se lie spécifiquement à un épitope situé dans le domaine extracellulaire de la molécule CD20. La molécule CD20 est exprimée tant sur les lymphocytes B normaux (du stade pré-B au stade B mature) que dans les lymphomes non hodgkiniens à cellules B. Les particules bêta de forte énergie émises par l'iode 131 sont cytotoxiques sur une distance d'environ 1 à 2 mm (la longueur moyenne de la trajectoire est de 0,8 mm et la longueur maximale, de 2,4 mm), ce qui permet la destruction des cellules tumorales dépourvues d'antigène par un effet de feux croisés provenant des cellules avoisinantes couvertes d'anticorps<sup>20</sup>. En plus de la mort cellulaire associée au rayonnement ionisant du radio-isotope, les modes d'action possibles de BEXXAR<sup>®</sup> comprennent l'induction de l'apoptose<sup>16</sup>, la cytotoxicité dépendante du complément (CDC)<sup>5</sup> et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (CCDA)<sup>3</sup> provoquée par l'anticorps.

### **Pharmacodynamie**

Dans deux études cliniques (l'une menée auprès de patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, l'autre auprès de patients fortement prétraités), l'administration du schéma thérapeutique BEXXAR<sup>®</sup> a entraîné une diminution soutenue du nombre de lymphocytes CD20+ circulants. Sept semaines après le traitement, le nombre médian de lymphocytes CD20+ circulants était de 0 (min.-max. : 0-490 cellules/mm<sup>3</sup>), et a commencé à augmenter vers la 12<sup>e</sup> semaine. Six mois après le traitement, 8 patients (14 %) sur les 58 n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, et 6 (32 %) des 19 patients fortement prétraités présentaient un nombre de lymphocytes CD20+ inférieur aux plages normales. Aucun effet systématique du schéma thérapeutique BEXXAR<sup>®</sup> n'a été observé sur les concentrations sériques post-thérapeutiques de l'IgG, l'IgA ou de l'IgM.

## Pharmacocinétique

**Tableau 7** Sommaire des paramètres pharmacocinétiques du <sup>131</sup>I-tositumomab chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien [médiane (plage)]

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(%DI/mL)</b>	<b>t<sub>½</sub></b> <b>(h)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> <b>(%DI.h/mL)</b>	<b>Cl</b> <b>(mL/h)</b>	<b>V<sub>éq</sub></b> <b>(L)</b>
≥ 450 mg TST + <sup>131</sup> I-TST	0,0188 (0,0108-0,0356)	66,4 (26,3-197)	1,47 (0,38-3,32)	68,2 (30,2-261)	6,69 (3,73-12,7)

TST = tositumomab; %DI = pourcentage de la dose injectée

**Absorption :** La thérapie BEXXAR<sup>®</sup> est administrée par perfusion intraveineuse. Les valeurs médianes de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-∞</sub> après l'administration de 485 mg de protéines (450 mg de tositumomab et 35 mg de <sup>131</sup>I-tositumomab) chez 110 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) étaient de 0,0188 %DI/mL et de 1,47 %DI.h/mL.

**Distribution :** Le volume de distribution du tositumomab/<sup>131</sup>I-tositumomab était faible, avec une valeur médiane de 6,7 L chez 110 patients atteints de LNH après l'administration de 485 mg de protéines (450 mg de tositumomab et 35 mg de <sup>131</sup>I-tositumomab).

### **Métabolisme/excrétion :**

Le tositumomab est une protéine dont le métabolisme attendu est la dégradation en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques omniprésentes.

La clairance sanguine médiane après l'administration de 485 mg de protéines (dose de 450 mg de tositumomab suivie d'une dose de 35 mg de tositumomab contenant le nombre de MBq [mCi] approprié de <sup>131</sup>I-tositumomab) chez 110 patients atteints d'un LNH était de 68,2 mL/heure.

Chez les patients présentant une forte masse tumorale, une splénomégalie ou une atteinte de la moelle osseuse, la vitesse d'élimination était plus élevée, la demi-vie terminale, plus courte et le volume de distribution, plus grand. La clairance corporelle totale, selon le comptage corps entier par gamma-caméra, était mono-exponentielle et dépendante des mêmes facteurs que la clairance sanguine. La demi-vie effective était de 65 heures<sup>19</sup>.

L'élimination de l'iode 131 se produit par désintégration (voir le Tableau 2) et excrétion urinaire. Des échantillons d'urine ont été recueillis pour 49 doses dosimétriques. Après cinq jours, l'excrétion corporelle totale atteignait 67 % de la dose injectée, et 98 % de l'excrétion était par voie urinaire.

### **Populations et conditions particulières**

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de 110 patients atteints d'un LNH ont été résumées en fonction des caractéristiques des patients, et les médianes ont été comparées. L'utilisation d'une dose personnalisée établie par dosimétrie et tenant compte de la clairance corporelle totale a permis d'ajuster la dose de radioactivité administrée à chaque patient selon ses variables personnelles et ainsi d'administrer une dose uniforme de rayonnements pour le corps entier, malgré des paramètres pharmacocinétiques variables.

**Pédiatrie :** Il n'y a pas de donnée pharmacocinétique sur la population pédiatrique.

**Gériatrie :** Les données pharmacocinétiques sur la population gériatrique sont trop limitées pour que l'on puisse évaluer l'effet de l'âge.

**Sexe :** Par rapport aux hommes, les femmes affichaient une clairance médiane inférieure de 29 %, une  $C_{\max}$  médiane supérieure de 30 %, et un volume de distribution médian inférieur de 29 %. La dose du patient doit être adaptée en fonction des variables personnelles.

**Race :** La majorité (95 %) des patients étaient de race blanche; l'effet de la race sur la pharmacocinétique du produit n'a donc pas pu être évalué.

**Insuffisance hépatique :** Il n'y a pas de donnée pharmacocinétique sur les patients présentant une insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** L'effet d'une atteinte de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du produit n'a pas été évalué.

**Polymorphisme génétique :** Il n'y a pas de donnée sur le polymorphisme génétique.

## DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Des estimations des doses de rayonnement absorbées pour le  $^{131}\text{I}$ -tositumomab ont été réalisées à l'aide d'images séquentielles du corps entier et du logiciel MIRDose 3. Les doses estimées de rayonnement absorbées par les organes et la moelle au cours de la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et  $^{131}\text{I}$ -tositumomab) sont présentées au Tableau 8. La dose moyenne absorbée par les tumeurs était 12 fois supérieure à la dose corporelle totale et était plus élevée que la dose moyenne absorbée par les différents organes.

**Tableau 8**  
**Estimations des doses de rayonnement absorbées par les organes**

<b>Régions d'intérêt (ROI) des organes</b>	<b>Thérapie BEXXAR® mGy/MBq Médiane</b>	<b>Thérapie BEXXAR® mGy/MBq Plage</b>
Thyroïde	2,71	1,4 - 6,2
Reins	1,96	1,5 - 2,5
Paroi de la partie supérieure du gros intestin	1,34	0,8 - 1,7
Paroi de la partie inférieure du gros intestin	1,30	0,8 - 1,6
Paroi du cœur	1,25	0,5 - 1,8
Rate	1,14	0,7 - 5,4
Testicules	0,83	0,3 - 1,3
Foie	0,82	0,6 - 1,3
Poumons	0,79	0,5 - 1,1
Moelle rouge	0,65	0,5 - 1,1
Paroi de l'estomac	0,40	0,2 - 0,8
<b>Régions d'intérêt (ROI) du corps entier</b>		
Paroi de la vessie	0,64	0,6 - 0,9
Surface des os	0,41	0,4 - 0,6
Pancréas	0,31	0,2 - 0,4
Paroi de la vésicule biliaire	0,29	0,2 - 0,3
Surrénales	0,28	0,2 - 0,3
Ovaires	0,25	0,2 - 0,3
Intestin grêle	0,23	0,2 - 0,3
Thymus	0,22	0,1 - 0,3
Utérus	0,20	0,2 - 0,2
Muscle	0,18	0,1 - 0,2
Seins	0,16	0,1 - 0,2
Peau	0,13	0,1 - 0,2
Cerveau	0,13	0,1 - 0,2
Corps entier	0,24	0,2 - 0,3

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

### Tositumomab

Les flacons de tositumomab (35 mg et 225 mg) doivent être réfrigérés à 2 °C-8 °C (36 °F-46 °F) avant dilution. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption. Protéger de la lumière intense. **Ne pas secouer.** Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée restant dans le flacon.

Les solutions de tositumomab diluées sont stables pendant une période allant jusqu'à 24 heures lorsqu'elles sont entreposées au froid à 2 °C-8 °C (36 °F-46 °F) et jusqu'à 8 heures à température ambiante. Toutefois, il est recommandé d'entreposer la solution diluée au froid à 2 °C-8 °C (36 °F-46 °F) avant l'administration parce qu'elle ne contient aucun agent de conservation. Toute portion inutilisée doit être jetée. Ne pas congeler les solutions de tositumomab diluées.

### **<sup>131</sup>I-tositumomab**

**Entreposer congelé dans les contenants de plomb d'origine.** Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette du contenant de plomb. La dose dosimétrique a une durée de conservation de 16 jours, et la dose thérapeutique de 5 jours lorsqu'elles sont congelées.

Les doses dosimétriques et thérapeutiques décongelées de <sup>131</sup>I-tositumomab doivent être gardées en position verticale. Les doses décongelées sont stables pendant une période allant jusqu'à 8 heures à 2 °C-8 °C (36 °F-46 °F) ou à température ambiante. Étant donné que les solutions de <sup>131</sup>I-tositumomab diluées pour perfusion ne contiennent aucun agent de conservation, il est recommandé de les entreposer au froid à 2 °C-8 °C (36 °F-46 °F) avant l'administration (ne pas congeler). Toute portion inutilisée doit absolument être jetée en conformité avec la réglementation canadienne.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

On doit prendre des mesures de sécurité en ce qui a trait à la manipulation des substances radioactives afin de réduire au minimum la radioexposition des patients, conformément aux pratiques appropriées de traitement du patient, ainsi que la radioexposition des travailleurs de l'énergie atomique. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Thérapie BEXXAR<sup>®</sup>**

Les composants de la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab, <sup>131</sup>I-tositumomab) pour l'étape dosimétrique ou thérapeutique sont livrés le même jour. La thérapie comprend les composants suivants :

#### **Trousse de traitement par le tositumomab**

Deux flacons à usage unique de 225 mg (16,1 mL) et un flacon à usage unique de 35 mg (2,5 mL) de tositumomab fournis par GlaxoSmithKline Inc. Il y a une trousse pour **chacune** des étapes (dosimétrique et thérapeutique).

#### **Flacon de <sup>131</sup>I-tositumomab pour la dose dosimétrique**

Chaque contenant de plomb pour la préparation de la dose dosimétrique de <sup>131</sup>I-tositumomab contient un flacon à usage unique renfermant au moins 20 mL de <sup>131</sup>I-tositumomab à une concentration nominale en protéines de 0,1 mg/mL et à une activité nominale de 22,57 MBq/mL (0,61 mCi/mL) (à l'étalonnage), fourni par MDS Nordion.

#### **Flacon de <sup>131</sup>I-tositumomab pour la dose thérapeutique**

Chaque contenant de plomb pour la préparation de la dose thérapeutique de <sup>131</sup>I-tositumomab contient un flacon à usage unique renfermant au moins 20 mL de <sup>131</sup>I-tositumomab à une concentration nominale en protéines de 1,1 mg/mL et à une activité nominale de 207,2 MBq/mL (5,6 mCi/mL) (à l'étalonnage), fourni par MDS Nordion.

## Thérapie BEXXAR<sup>®</sup>

BEXXAR<sup>®</sup> est conditionné pour deux étapes distinctes comme suit :

### Étape dosimétrique BEXXAR<sup>®</sup>

- une boîte contenant deux flacons à usage unique de 225 mg et un flacon à usage unique de 35 mg de tositumomab, fournie par GlaxoSmithKline Inc. et
- un emballage contenant un flacon à usage unique de <sup>131</sup>I-tositumomab (22,57 MBq/mL ou 0,61 mCi/mL à l'étalonnage), fourni par MDS Nordion.

### Étape thérapeutique BEXXAR<sup>®</sup>

- une boîte contenant deux flacons à usage unique de 225 mg et un flacon à usage unique de 35 mg de tositumomab, fournie par GlaxoSmithKline Inc. et
- un emballage contenant un ou deux flacons à usage unique de <sup>131</sup>I-tositumomab (207,2 MBq/mL ou 5,6 mCi/mL à l'étalonnage), fourni par MDS Nordion.

## Composition

BEXXAR<sup>®</sup> est un traitement anticancéreux de radio-immunothérapie utilisant un anticorps monoclonal, le tositumomab, et son équivalent radiomarqué, le <sup>131</sup>I-tositumomab.

Pour produire le <sup>131</sup>I-tositumomab, l'anticorps monoclonal est marqué à l'iode radioactif par une technique d'oxydation, qui entraîne la formation de liens covalents stables avec l'iode 131. L'anticorps radiomarqué est purifié par chromatographie sur échangeur d'ions pour retirer l'iode libre.

## Tositumomab

Le tositumomab est un anticorps monoclonal murin IgG<sub>2a</sub> lambda dirigé contre l'antigène CD20, qui se trouve à la surface des lymphocytes B normaux et malins. Le tositumomab est produit dans des cellules de mammifères en culture sans antibiotique et son processus de production comprend des étapes spécifiques d'inactivation et de filtration des virus. L'anticorps est composé de deux chaînes lourdes gamma 2a murines de 451 acides aminés chacune et de deux chaînes légères lambda de 220 acides aminés chacune. La masse moléculaire approximative est de 150 kD.

Le tositumomab est présenté sous la forme d'un concentré liquide stérile, sans substances pyrogènes, limpide ou opalescent, incolore ou jaunâtre, sans agent de conservation. Il est offert à une concentration nominale de 14 mg/mL en flacons à usage unique de 35 mg et de 225 mg. La préparation contient du maltose (10 % p/v), du chlorure de sodium (145 mM), du phosphate (10 mM), de l'hydroxyde de potassium (17,5 mM) et de l'eau pour injection, USP. Le pH est d'environ 7,2.

### **<sup>131</sup>I-tositumomab**

Le <sup>131</sup>I-tositumomab est un dérivé radio-iodé du tositumomab lié de manière covalente à l'iode 131. L'iode radioactif libre et les autres réactifs ont été retirés par des étapes de purification chromatographique. Le <sup>131</sup>I-tositumomab est présenté sous la forme d'un liquide stérile, limpide, sans agent de conservation pour administration intraveineuse. La forme posologique dosimétrique a une concentration nominale en protéines de 0,1 mg/mL et une activité nominale de 22,57 MBq/mL (0,61 mCi/mL) (à la date de l'étalonnage). La forme posologique thérapeutique a une concentration nominale en protéines de 1,1 mg/mL et une activité nominale de 207,2 MBq/mL (5,6 mCi/mL) (à la date de l'étalonnage). Les préparations dosimétrique et thérapeutique contiennent de 4,4 % à 6,6 % (p/v) de povidone, de 1 à 2 mg/mL (dose dosimétrique) ou de 9 à 15 mg/mL (dose thérapeutique) de maltose, de 8,5 à 9,5 mg/mL de chlorure de sodium, 1,22 mg/mL d'acide phosphorique, de 1,05 à 6,57 mg/mL d'hydroxyde de potassium et de 0,9 à 1,3 mg/mL d'acide ascorbique. Le pH est d'environ 7,0.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

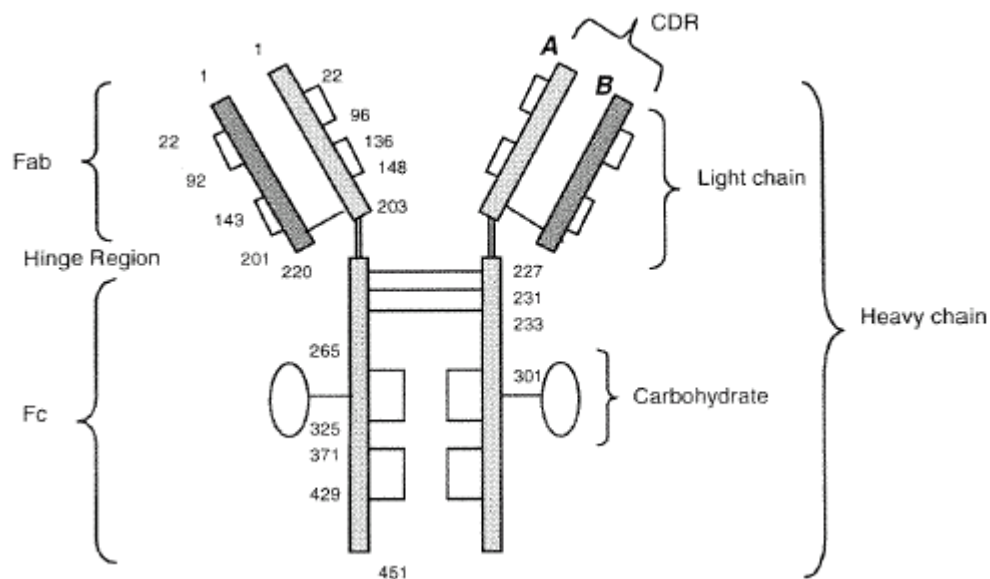
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Anticorps monoclonal : tositumomab  
Anticorps monoclonal radiomarqué :  $^{131}\text{I}$ -tositumomab

Formule moléculaire :  $\text{C}_{6542} \text{H}_{10156} \text{N}_{1724} \text{O}_{2026} \text{S}_{60}$

Masse moléculaire : Masses moléculaires calculées (masses monoisotopiques) des chaînes lourdes et des chaînes légères des séquences d'acides aminés : chaîne lourde 49 764,6 Da et chaîne légère 23 837,7 Da, pour une masse théorique de 147 204,6 Da.  
La glycosylation de la chaîne lourde, avec l'oligosaccharide N-lié, HexNAc4 Hex3 dHex1, donne une masse de 150 095,5 Da (masse monoisotopique).

Formule développée :



## Caractéristiques du produit

### *Caractéristiques physiques*

L'iode 131 se désintègre à la fois par émissions bêta et par émissions gamma, et sa période physique est de 8,04 jours. L'énergie moyenne de la principale émission bêta est de 191,6 keV et celle de la principale émission gamma, de 364,5 keV<sup>22</sup>.

### *Rayonnement externe*

La constante spécifique de rayonnement gamma pour l'iode 131 est de 2,2 R/millicurie-heure à 1 cm. La première couche de demi-atténuation est de 0,24 cm de plomb (Pb). Le Tableau 1 présente les valeurs d'atténuation relative du rayonnement émis par ce radionucléide résultant de l'interposition de diverses épaisseurs de plomb. Afin de faciliter la prévention de l'irradiation par ce radionucléide, signalons que l'utilisation d'une épaisseur de 2,55 cm de plomb atténuera le rayonnement émis par un facteur d'environ 1000.

## ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) a été évaluée dans deux études de base et trois études subsidiaires auprès de patients atteints d'un lymphome folliculaire de faible grade, de faible grade transformé ou folliculaire à grandes cellules dont la maladie n'avait pas répondu ou avait progressé après une chimiothérapie et un traitement au rituximab (étude 1) ou après une chimiothérapie seule (études 2 - 5).

La détermination du bienfait clinique était fondée sur l'observation de réponses durables sans indications d'un effet sur la survie. Tous les patients de ces études avaient déjà reçu un traitement sans obtenir de réponse objective, ou avaient vu leur maladie progresser après le traitement.

Les patients devaient également avoir un nombre de granulocytes supérieur à  $1,5 \times 10^9/L$ , un nombre de plaquettes sanguines supérieur à  $100 \times 10^9/L$  et un envahissement médullaire moyen touchant moins de 25 % de l'espace intra-trabéculaire; par ailleurs, ils ne devaient montrer aucun signe de maladie évolutive dans un champ irradié par plus de 3500 cGy au cours de l'année suivant la fin de l'irradiation.

Étude 1 (CP-97-012) : Il s'agissait d'une étude multicentrique comportant un seul groupe de 40 patients dont la maladie n'avait pas répondu ou avait progressé après au moins quatre doses de rituximab.

L'âge médian était de 57 ans (plage : 35-78); le délai médian entre le diagnostic et l'admission à l'étude était de 50 mois (plage : 11-70), et le nombre médian de chimiothérapies antérieures était de 4 (plage : 1-11). Au total, 24 patients avaient une maladie qui n'avait pas répondu à leur dernier traitement par le rituximab, 11 patients avaient une maladie qui avait répondu au rituximab pendant moins de six mois et cinq patients avaient une maladie qui avait répondu au rituximab pendant six mois ou plus. La durée médiane de la réponse au traitement le plus récent

par le rituximab était de 4,7 mois. Au total, 35 des 40 patients satisfaisaient au critère « réfractaire au rituximab », défini comme l'absence de réponse ou une réponse d'une durée inférieure à six mois. Le Tableau 9 résume les données sur l'efficacité obtenues dans l'étude 1 selon l'évaluation des dossiers des patients et des examens radiologiques par un comité indépendant. La durée médiane du suivi a été de 26 mois pour l'ensemble des patients et de 26 mois pour le sous-groupe réfractaire au rituximab.

**Tableau 9**  
**Efficacité du traitement chez des patients**  
**à lymphome réfractaire/récidivant après rituximab**

	Réponses objectives à la thérapie BEXXAR® chez des patients à LNH réfractaire au rituximab <i>n</i> = 35		Réponses objectives à la thérapie BEXXAR® chez l'ensemble des patients <i>n</i> = 40	
	Taux de réponse (%) (IC à 95 % <sup>a</sup> )	Durée médiane de la réponse (mois, plage)	Taux de réponse (%) (IC à 95 % <sup>a</sup> )	Durée médiane de la réponse (mois, plage)
Réponse globale	63 % (45 %, 79 %)	25 (4+, 35+)	68 % (51 %, 81 %)	16 (1+, 35+)
Réponse complète <sup>c</sup>	29 % (15 %, 46 %)	NA <sup>b</sup> (4, 35+)	33 % (19 %, 49 %)	NA (4, 35+)

<sup>a</sup> IC = Intervalle de confiance

<sup>b</sup> NA = Non atteint

<sup>c</sup> Taux de réponse complète = réponse complète sur les plans pathologique et clinique

Une réponse durable à BEXXAR® (définie comme une réponse associée à un délai avant la progression supérieur à un an) a été observée chez 17 des 40 (43 %) patients. Chez ces 17 patients, le délai médian avant la progression était de 31,5 mois (plage : 12 - 36,7+ mois).

Étude 2 (RIT-II-004) : Il s'agissait d'une étude multicentrique ouverte, comprenant un seul groupe de 60 patients atteints d'un LNH de faible grade ou d'un LNH de faible grade transformé réfractaire à la chimiothérapie. L'âge médian était de 60 ans (plage : 38 - 82); le délai médian entre le diagnostic et l'admission à l'étude était de 53 mois (plage : 9 - 334); le nombre médian de chimiothérapies antérieures était de 4 (plage : 2 - 13), et 38 % des sujets présentaient un LNH transformé.

Cinquante-trois patients n'avaient pas répondu au traitement antérieur et sept avaient obtenu une réponse d'une durée inférieure à six mois.

Le principal paramètre était la comparaison, d'après l'évaluation d'un comité indépendant, du nombre de patients ayant eu une réponse prolongée (plus de 30 jours) sous BEXXAR® et du nombre de patients ayant eu une réponse prolongée après la dernière chimiothérapie satisfaisant aux critères d'admission. Selon cette évaluation, 26 patients ont obtenu une réponse prolongée

sous BEXXAR<sup>®</sup> tandis que 5 patients seulement avaient eu une réponse prolongée après la dernière chimiothérapie satisfaisant aux critères d'admission ( $p < 0,001$ ).

Les paramètres secondaires comprenaient le taux de réponse et la durée de la réponse (Tableau 9). Le taux de réponse globale dans cette population était de 47 % et le taux de réponse complète, de 20 %. La durée de la réponse globale a été de 11,7 mois et celle de la réponse complète, de 47,2 mois. Sur 60 patients, 15 (25 %) ont obtenu une réponse durable (définie par un délai avant la progression supérieur à un an chez ceux ayant répondu au traitement). Chez les patients qui ont eu une réponse durable, le délai médian avant la progression a été de 48,7 mois.

Études 3 à 5 (RIT-II-002, RIT-I-000, RIT-II-001) : Trois études ne comportant qu'un seul groupe ont été effectuées auprès de 130 patients évaluable en ce qui a trait à l'efficacité; il s'agissait de patients atteints d'un LNH folliculaire transformé ou non qui n'avaient jamais été traités par le rituximab et dont le lymphome s'était révélé réfractaire ou récidivant après une chimiothérapie. Dans ces études, les taux de réponse globale variaient de 49 % à 64 %, et la durée médiane de la réponse variait de 12,6 à 15,5 mois. Les résultats sont présentés au Tableau 10.

**Tableau 10**  
**Efficacité du traitement chez des patients à lymphome réfractaire/récidivant après chimiothérapie**

Numéro de l'étude	Réponse globale		Réponse complète	
	Taux de réponse (%)	Durée médiane de la réponse (mois)	Taux de réponse %	Durée médiane de la réponse (mois)
Études principales				
RIT-II-004 ( $n = 60$ )	47 %	11,7	20 %	47,2
CP-97-012 ( $n = 40$ )	68 %	16,1	33 %	NA
Études subsidiaires				
RIT-I-000 <sup>b</sup> ( $n = 22$ )	64 % <sup>c</sup>	15,5	41 %	36,5
RIT-II-001 ( $n = 47$ )	49 % <sup>c</sup>	12,6	26 %	58,4
RIT-II-002 ( $n = 61$ <sup>a</sup> )	59 %	13,2	36 %	NA

<sup>a</sup> Patients recevant du <sup>131</sup>I-tositumomab (permutation des groupes A et B). Exclut les patients qui ont seulement reçu du tositumomab (groupe B).

<sup>b</sup> Exclut 17 patients ayant un lymphome de grade intermédiaire ou élevé.

<sup>c</sup> Évalué par un comité MIRROR lorsque c'était possible (c.-à-d., tous les patients atteints d'un LNH de faible grade transformé et les patients atteints d'un LNH de faible grade pour qui on disposait de radiographies et de notes médicales et dont le délai avant la progression était d'au moins 12 mois selon l'évaluation du chercheur). NA = Non atteint. MIRROR = « Masked Independent Randomized Radiology and Oncology Review ».

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le tositumomab a démontré une haute affinité de liaison et une grande spécificité pour l'antigène CD20<sup>2,10,16</sup>. Cet antigène est une phosphoprotéine transmembranaire exprimée sur les lymphocytes pré-B et, à une densité plus élevée, sur les lymphocytes B matures<sup>17</sup>. L'antigène est également exprimé sur plus de 90 % des lymphomes non hodgkiniens (LNH) à cellules B<sup>1</sup>. L'antigène CD20 n'est pas exprimé sur les cellules souches hématopoïétiques, les plasmocytes normaux ou d'autres tissus normaux<sup>1,6,16</sup>. L'expression de l'antigène CD20 est faible sur une population mineure de lymphocytes T. L'épitope reconnu par le tositumomab est situé dans le domaine extracellulaire de l'antigène CD20. Après liaison avec l'anticorps, le CD20 ne s'internalise pas et n'est pas libéré de la membrane cellulaire<sup>12</sup>.

### Mode d'action

Les particules bêta de forte énergie émises par l'iode 131 sont cytotoxiques sur une distance d'environ 1 à 2 mm (la longueur moyenne de la trajectoire est de 0,8 mm et la longueur maximale, de 2,4 mm), ce qui permet la destruction des cellules tumorales dépourvues d'antigène par un effet de feux croisés provenant des cellules avoisinantes couvertes d'anticorps<sup>20</sup>. En plus de la mort cellulaire associée au rayonnement ionisant du radio-isotope, les modes d'action possibles de la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) comprennent l'induction de l'apoptose<sup>16</sup>, la cytotoxicité dépendante du complément (CDC)<sup>5</sup> et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (CCDA)<sup>3</sup> provoquée par l'anticorps.

### Pharmacocinétique et pharmacodynamique

L'anticorps non marqué (tositumomab) est administré avant la dose radiomarquée pour provoquer une immunocytotoxicité et saturer les lymphocytes B non tumoraux dans la circulation et les organes (foie et rate), ce qui entraîne une plus grande fixation du tositumomab radiomarqué aux cellules tumorales<sup>14</sup>. Dans un modèle murin de xénogreffe tumorale, l'administration de tositumomab avant le tositumomab radiomarqué a entraîné une fixation accrue de l'anticorps radiomarqué aux cellules tumorales<sup>4</sup>. Les paramètres pharmacocinétiques de l'anticorps indiquent que la concentration sanguine de tositumomab est proportionnelle à la dose administrée avant l'administration de <sup>131</sup>I-tositumomab. La dose de protéines totale de 485 mg (450 mg de tositumomab suivis de 35 mg de tositumomab contenant le nombre approprié de MBq (mCi) de <sup>131</sup>I-tositumomab) a été choisie pour les doses dosimétrique et thérapeutique compte tenu des facteurs suivants : résultats favorables chez des patients ayant une forte masse tumorale, taux de réponse plus élevé et faible variabilité pharmacocinétique. La clairance sanguine médiane après l'administration de 485 mg de protéines chez 110 patients atteints d'un LNH était de 68,2 mg/heure (plage : 30,2 - 260,8 mg/heure). Chez les patients présentant une forte masse tumorale, une splénomégalie ou une atteinte de la moelle osseuse, la vitesse d'élimination était plus élevée, la demi-vie terminale, plus courte et le volume de distribution, plus grand. La clairance corporelle totale, selon le comptage corps entier par gamma-caméra, était mono-exponentielle et dépendante des mêmes facteurs que la clairance sanguine. La demi-vie effective était de 65 heures<sup>19</sup>. L'utilisation d'une dose personnalisée établie par dosimétrie et tenant compte de la clairance corporelle totale a permis d'ajuster la dose de radioactivité administrée à chaque patient selon ses variables personnelles et ainsi

d'administrer une dose uniforme de rayonnements pour le corps entier, malgré des paramètres pharmacocinétiques variables.

L'élimination de l'iode 131 se produit par désintégration (voir le Tableau 2) et excrétion urinaire. Des échantillons d'urine ont été recueillis pour 49 doses dosimétriques. Après cinq jours, la clairance corporelle totale atteignait 67 % de la dose injectée, et 98 % de cette élimination était par voie urinaire.

L'administration de BEXXAR<sup>®</sup> entraîne une déplétion soutenue des cellules porteuses de CD20 (CD20+) dans la circulation. L'effet de l'administration de BEXXAR<sup>®</sup> sur les cellules CD20+ circulantes a été évalué dans deux études cliniques, l'une réalisée chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et l'autre, chez des patients lourdement prétraités. L'évaluation des lymphocytes circulants ne permettait pas de distinguer les cellules normales des cellules tumorales. Par conséquent, l'évaluation du rétablissement de la fonction normale des lymphocytes B n'a pas été directement évaluée. Après sept semaines, le nombre médian de cellules CD20+ circulantes était de zéro (plage : 0 – 0,49 x 10<sup>9</sup>/L). Le rétablissement du nombre de lymphocytes a commencé environ 12 semaines après le traitement. Dans les cas où le nombre de cellules CD20+ a été consigné au départ et après six mois, 8 patients sur 58 (14 %) n'ayant jamais eu de chimiothérapie et 6 patients sur 19 (32 %) lourdement prétraités présentaient un nombre de cellules CD20+ inférieur à la limite normale après six mois. Il n'y a eu aucun effet systématique de BEXXAR<sup>®</sup> sur les taux sériques des IgG, des IgA ou des IgM après le traitement.

## TOXICOLOGIE

Aucune étude animale de longue durée n'a été effectuée dans le but d'établir le potentiel cancérogène ou mutagène de la thérapie BEXXAR<sup>®</sup> (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) ou de déterminer ses effets sur la fertilité chez les sujets de sexe masculin ou féminin.

Comme pour les autres produits radiopharmaceutiques qui sont soumis à une distribution intracellulaire, il peut y avoir une augmentation des risques d'accident chromosomique attribuable aux électrons Auger si ces derniers sont captés par le noyau.

## RÉFÉRENCES

1. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhoupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood* 1984; 63(6):1424-1433.
2. Boldt DH, Fischbach M, Kuehl TJ. Cellular immunology in the baboon (*Papio cynocephalus*): examination of structural and functional characteristics of adult and fetal lymphoid cells. *J Immunogenet* 1984; 11(3-4):219-232.
3. Buchsbaum DJ, Wahl RL, Normolle DP, Kaminski MS. Therapy with unlabeled and <sup>131</sup>I-labeled pan-B-cell monoclonal antibodies in nude mice bearing Raji Burkitt's lymphoma xenografts. *Cancer Res* 1992; 52(23):6476-6481.
4. Buchsbaum DJ, Wahl RL, Glenn SD, Normolle DP, Kaminski MS. Improved delivery of radiolabeled anti-B1 monoclonal antibody to Raji lymphoma xenografts by pre dosing with unlabeled anti-B1 monoclonal antibody. *Cancer Res* 1992; 52(3):637-642.
5. Cardarelli PM, Quinn M, Buckman D, Fang Y, Colcher D, King DJ *et al*. Binding to CD20 by anti-B1 antibody or F(ab')<sub>2</sub> is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51(1):15-24.
6. Dörken B, Möller P, Pezzutto A, Scharz-Albiez R, Moldenhauer G. B-cells antigens:CD20. Knapp W, Dörken B, Gilks WR, Rieder EP, Schmidt RD, Stein H, *et al* , editors Leukocyte typing IV:white cell differentiation antigens Oxford: Oxford University Press 1989;46-48.
7. Horning SJ, Younes A, Lucas J, Podoloff D, Jain V. Rituximab Treatment Failures: Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab (Bexxar(R)) Can Produce Meaningful Durable Responses. *Blood* 2002; November 16:11-4971.
8. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, Saleh M, Leonard J, Fehrenbacher L *et al*. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001; 19(19):3918-3928.
9. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992; 19(1):47-84.
10. Nadler LM, Anderson KC, Bates M, Park E, Slaughenhoupt B, Schlossman SF. Human B cell-associated antigens: expression on normal and malignant B lymphocytes. Leukocyte typing: human leukocyte differentiation antigens detected by monoclonal antibodies Berlin: Springer-Verlag 1984;354-363.
11. Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Sorensen HM, Keiding N, Larsen SO, Philip P *et al*. Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with

- cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. Comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents. *Ann Intern Med* 1985; 103(2):195-200.
12. Press OW, Howell-Clark J, Anderson S, Bernstein I. Retention of B-cell-specific monoclonal antibodies by human lymphoma cells. *Blood* 1994; 83(5):1390-1397.
  13. Rosenbloom B, Schreck R, Koeffler HP. Therapy-related myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6(3):707-722.
  14. Seldin DW. Techniques for using Bexxar for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med Technol* 2002; 30(3):109-114.
  15. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998; 91(5):1644-1652.
  16. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol* 1980; 125(4):1678-1685.
  17. Tedder TF, Boyd AW, Freedman AS, Nadler LM, Schlossman SF. The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. *J Immunol* 1985; 135(2):973-979.
  18. Travis LB, Curtis RE, Boice JD, Jr., Fraumeni JF, Jr. Bladder cancer after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1989; 321(8):544-545.
  19. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, Rohatiner AZ, Knox SJ, Radford JA *et al.* Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1316-1323.
  20. Vose JM. Bexxar: novel radioimmunotherapy for the treatment of low-grade and transformed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2004; 9(2):160-172.
  21. Wahl RL, Zasadny KR, MacFarlane D, Francis IR, Ross CW, Estes J *et al.* Iodine-131 anti-B1 antibody for B-cell lymphoma: an update on the Michigan Phase I experience. *J Nucl Med* 1998; 39(8 Suppl):21S-27S.
  22. Weber DA, Eckman KF, Dillman LT, Ryman JC. MIRD: radionuclide data and decay schemes. New York: Society of Nuclear Medicine Inc 1989;229.
  23. Zasadny KR, Gates VL, Fisher SJ, Kaminski MS, Wahl RL. Correlation of dosimetric parameters with hematological toxicity after radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with I-131 anti-B1. Utility of a new parameter: "Total body dose-lean". *Journal of Nuclear Medicine* 1995; 36(suppl 5):214.



**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMMATEUR**  
**Thérapie BEXXAR®**  
(tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab)  
Traitement intraveineux

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la thérapie BEXXAR® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la thérapie BEXXAR®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

La thérapie BEXXAR® (tositumomab et <sup>131</sup>I-tositumomab) est indiquée pour :

- le traitement des lymphomes non hodgkiniens CD20 positifs, récidivants ou réfractaires, de faible grade, folliculaires ou transformés, y compris pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens réfractaires au rituximab.

Ce produit doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié qui a reçu une formation adéquate sur l'utilisation de la radio-immunothérapie et la prise en charge des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH). Une bonne prise en charge du traitement et des complications n'est possible que si des installations adéquates pour le diagnostic et le traitement sont facilement accessibles.

**Les effets de ce médicament :**

La thérapie BEXXAR® est considérée comme un traitement à double action contre le lymphome non hodgkinien parce qu'elle attaque les cellules cancéreuses en utilisant à la fois la radiothérapie et l'immunothérapie : BEXXAR® est donc une radio-immunothérapie.

Pour le volet immunothérapie, BEXXAR® utilise un anticorps monoclonal appelé tositumomab. Le tositumomab reconnaît l'antigène CD20 qui se trouve sur la surface des cellules de lymphome non hodgkinien et se lie à lui. Pour le volet radiothérapie, BEXXAR® utilise une substance radioactive, un « isotope » (forme souvent radioactive d'un élément), qui est rattachée à l'anticorps monoclonal. BEXXAR® utilise l'iode 131 comme isotope. Lorsque le tositumomab se lie aux cellules cancéreuses, l'iode 131 émet des rayonnements qui détruisent les cellules liées. Les rayonnements peuvent également atteindre les cellules tumorales auxquelles l'anticorps monoclonal ne peut se lier. C'est ce que l'on appelle l'effet de feux croisés. D'autres cellules peuvent également recevoir des rayonnements, y compris les cellules normales avoisinantes.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Vous ne devez pas recevoir la thérapie BEXXAR® :

- si vous avez une hypersensibilité connue (une réaction allergique grave) aux « protéines murines » (protéines de souris).
- si vous êtes allergique à tout ingrédient de BEXXAR®.
- si > 25% de votre moelle osseuse est envahie par le lymphome, votre nombre de plaquettes est inférieur à  $100 \times 10^9/L$  ou le nombre de neutrophiles est inférieur à  $1,5 \times 10^9/L$ .
- s'il y a une dépression médullaire (la moelle osseuse ne fabrique plus assez de globules).
- si vous êtes enceinte.

**L'ingrédient médicamenteux est :**

La thérapie BEXXAR® est composée d'un anticorps monoclonal, le tositumomab, et de son équivalent radiomarqué, le <sup>131</sup>I-tositumomab. L'élément radioactif de BEXXAR®, l'iode 131, est éliminé dans l'urine en une semaine environ après le traitement. La radioactivité ne s'accumule donc pas dans votre organisme.

**Les ingrédients non médicamenteux importants sont :**

La préparation de tositumomab contient du maltose (10 % p/v), du chlorure de sodium (145 mM), du phosphate (10 mM), de l'hydroxyde de potassium (17,5 mM) et de l'eau pour injection, USP.

La préparation de <sup>131</sup>I-tositumomab pour les doses dosimétrique et thérapeutique contient de 4,4 % à 6,6 % (p/v) de povidone, de 1 à 2 mg/mL (dose dosimétrique) ou de 9 à 15 mg/mL (dose thérapeutique) de maltose, de 8,5 à 9,5 mg/mL de chlorure de sodium, 1,22 mg/mL d'acide phosphorique, de 1,05 à 6,57 mg/mL d'hydroxyde de potassium et de 0,9 à 1,3 mg/mL d'acide ascorbique. Le pH est d'environ 7,0.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**Exigences particulières :** La thérapie BEXXAR® comporte un composant radioactif et doit être administrée uniquement par des médecins et des professionnels de la santé qualifiés ayant reçu une formation sur l'utilisation et la manipulation sécuritaires des radionucléides thérapeutiques.

Vous devez absolument commencer un traitement de blocage de la thyroïde au moins 24 heures avant de recevoir la première dose (dosimétrique) et continuer jusqu'à ce que 14 jours se soient écoulés depuis l'administration de la dose thérapeutique de BEXXAR® pour réduire le risque d'hypothyroïdie (mauvais fonctionnement de la glande thyroïde). Votre médecin vous prescrira un médicament que vous devez prendre en suivant à la lettre ses directives.

**Réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques graves), y compris anaphylaxie (une réaction allergique sévère qui peut mettre la vie en danger) :** Des réactions d'hypersensibilité graves, certaines ayant entraîné la mort, ont été signalées avec BEXXAR®. Des médicaments destinés au traitement des réactions d'hypersensibilité sévères doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Une réaction allergique sévère peut se manifester par de la fièvre, des frissons, de la transpiration, une baisse de la tension artérielle (baisse de pression), un essoufflement, un bronchospasme, et des nausées. Ces signes et symptômes ont été signalés pendant la perfusion ou dans les 48 heures suivant la perfusion. On doit interrompre la perfusion de BEXXAR® en cas de réaction d'hypersensibilité sévère et administrer les soins médicaux adéquats.

**Cytopénie sévère et prolongée (baisse du nombre de cellules dans le sang) :** La majorité des patients qui ont reçu BEXXAR® ont présenté une thrombocytopénie sévère (taux anormalement bas de plaquettes [type de cellules dans le sang], parfois associé à des saignements anormaux) et une neutropénie (taux anormalement bas de neutrophiles [globules blancs] dans le sang). BEXXAR® ne doit pas être administré aux patients présentant un envahissement médullaire > 25 %, un nombre de plaquettes < 100 x 10<sup>9</sup>/L ou un nombre de neutrophiles < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L/ou une dépression médullaire.

**Grossesse :** BEXXAR® peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

AVANT de recevoir BEXXAR®, parlez à votre médecin si :

- vous êtes allergique au tositumomab, aux protéines murines (protéines de souris) ou à tout autre ingrédient de BEXXAR® (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont);
- vous devez ou prévoyez recevoir un vaccin;
- vous êtes enceinte ou pourriez être enceinte;
- vous allaitez. Il ne faut pas que vous receviez BEXXAR® si vous allaitez.

### Grossesse

- Utilisez une méthode fiable de contraception pour éviter de tomber enceinte pendant le traitement par BEXXAR® et pendant les 12 mois qui suivent votre dernier traitement. Jusqu'à un an après le traitement par BEXXAR®, le risque de fausse couche pourrait être plus élevé.
- L'utilisation de BEXXAR® pendant la grossesse pourrait nuire au fœtus. Une hypothyroïdie sévère pouvant être irréversible pourrait survenir chez le nourrisson.

### Baisse prolongée du taux de globules dans le sang

BEXXAR® peut entraîner pendant une longue période une baisse du taux de globules dans le sang (voir PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES). Si 25 % et plus de vos cellules de la moelle osseuse sont atteintes par le lymphome et/ou si votre moelle osseuse n'a pas encore repris ses fonctions depuis le traitement, vous ne devriez pas recevoir BEXXAR®.

### Hypothyroïdie

Les patients qui reçoivent BEXXAR® risquent d'avoir des problèmes de glande thyroïde (hypothyroïdie). Votre médecin vérifiera le fonctionnement de la glande thyroïde avant de vous administrer BEXXAR®, de même qu'après le traitement (tous les 6 mois pendant les 2 premières années et chaque année par la suite). L'hypothyroïdie cause les symptômes suivants : faiblesse, gain de poids, ongles et/ou cheveux cassants, pâleur de la peau.

Afin de réduire au minimum le risque d'hypothyroïdie, rappelez-vous de prendre votre médicament de blocage de la thyroïde en suivant les directives de votre médecin.

### Cancers secondaires

Un faible pourcentage de patients cancéreux (environ 3 sur 100) ayant participé aux études sur BEXXAR® ont développé un second type de cancer affectant les cellules du sang. La majorité de ces patients, par contre, avaient reçu d'autres médicaments contre le cancer comme des agents alkylants et/ou des inhibiteurs de la topoisomérase, qui ont déjà été associés à des cancers secondaires. Il est donc difficile de savoir si BEXXAR® peut, à lui seul, contribuer au risque de cancer secondaire.

### Enfants

L'innocuité et l'efficacité de BEXXAR® chez les enfants n'ont pas été évaluées.

### Précautions à prendre après le traitement par BEXXAR®

Vous devez prendre les mesures suivantes pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 semaines après avoir reçu le radiopharmaceutique.

### Dose thérapeutique

Évitez tout contact avec les bébés, les jeunes enfants et les femmes enceintes. Dormez dans un lit à part (à au moins 2 ou

3 mètres d'un autre lit). Tenez-vous à bonne distance des autres personnes (2 mètres). Voyagez seul dans votre propre voiture si possible, sinon prenez place le plus loin possible du conducteur. Asseyez-vous pour uriner au lieu d'utiliser les urinoirs. Actionnez la chasse d'eau plusieurs fois après utilisation de la toilette. Séparez vos vêtements du reste de la lessive et lavez-les séparément; faites de même avec les ustensiles de cuisine. Vous pouvez obtenir des renseignements plus précis auprès de votre spécialiste en médecine nucléaire.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous que votre médecin connaisse les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments que vous pouvez acheter sans ordonnance et les produits naturels ou à base d'herbes médicinales.

Aucune étude méthodique des interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Si vous prenez des anticoagulants ou d'autres médicaments qui empêchent la coagulation du sang, votre médecin devra surveiller attentivement vos taux de globules pendant et après le traitement par BEXXAR®.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La thérapie BEXXAR® ne peut être administrée par le patient. Elle doit être administrée sous la surveillance d'un professionnel de la santé qui a l'expérience des produits biologiques et radiopharmaceutiques.

### Préparation avant le traitement par BEXXAR®

Vous devez absolument commencer le traitement de protection de la thyroïde au moins 24 heures avant de recevoir votre première dose (jour 0) et continuer jusqu'à ce que 2 semaines se soient écoulées depuis votre dernière dose de BEXXAR®.

### Thérapie BEXXAR®

La thérapie BEXXAR® comprend quatre composants administrés en deux étapes distinctes : une étape dosimétrique, suivie de 7 à 14 jours plus tard d'une étape thérapeutique.

#### Étape 1 – Étape dosimétrique

Lors de votre première visite (jour 0) :

- vous recevrez le tositumomab (l'anticorps monoclonal) par perfusion intraveineuse d'une (1) heure, puis
- vous recevrez une perfusion intraveineuse de <sup>131</sup>I-tositumomab (anticorps monoclonal radiomarqué) pendant 20 minutes;
- vous aurez une scintigraphie corps entier dans l'heure qui suivra la perfusion intraveineuse. Vous ne devez ABSOLUMENT PAS aller aux toilettes (uriner) AVANT la scintigraphie.

Lors de votre deuxième visite (jour 2, 3 ou 4), vous aurez une deuxième scintigraphie corps entier après avoir uriné.

À votre troisième visite (jour 6 ou 7), vous aurez une autre scintigraphie corps entier après avoir uriné. Cet examen permettra

à votre médecin de déterminer la dose qui vous convient.

#### Étape 2 – Étape thérapeutique

À votre quatrième visite (jour 7 ou entre le jour 7 et le jour 14) :

- vous recevrez le tositumomab par perfusion intraveineuse d'une (1) heure, puis
- vous recevrez par perfusion intraveineuse votre dose personnalisée de <sup>131</sup>I-tositumomab pendant 20 minutes.

### Suivi après la thérapie BEXXAR®

On continuera de surveiller vos taux de globules sanguins toutes les semaines après la fin de la thérapie BEXXAR® jusqu'à ce qu'ils soient revenus à la normale (au moins 8 semaines). Votre médecin vous donnera de plus amples renseignements sur votre suivi.

### Surdose

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les médicaments que l'on vous donnera avant la thérapie BEXXAR® peuvent aider à soulager les effets secondaires les plus courants comme la fièvre, les frissons et d'autres symptômes qui ressemblent à ceux de la grippe.

Durant les perfusions, l'équipe de soins surveillera votre pression artérielle, votre fréquence cardiaque, votre respiration et votre température. Si des changements sont observés, l'équipe de soins pourrait décider de ralentir ou d'arrêter la perfusion.

La plupart des patients qui reçoivent BEXXAR® présentent une baisse de leur taux de globules sanguins. Cette baisse peut durer un certain nombre de semaines. Pendant cette période, vous pourriez être plus sujet à des infections graves. Vous pourriez avoir besoin de transfusions sanguines ou de médicaments qui aideront à normaliser plus rapidement votre formule sanguine. Consultez le tableau qui suit pour avoir de plus amples renseignements sur la baisse des taux de globules blancs, de plaquettes et de globules rouges.

BEXXAR® peut causer des réactions parce qu'il contient des protéines qui ne sont pas normalement présentes dans l'organisme.

Après le traitement et à votre retour à la maison, n'hésitez pas à appeler votre oncologue ou votre hématologue si les effets secondaires s'aggravent ou si vous avez de nouveaux effets secondaires dus à la thérapie BEXXAR®.

Les effets secondaires possibles de la thérapie BEXXAR® sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	Douleur abdominale		✓	
	Nausée		✓	
	Vomissement		✓	
	Essoufflement		✓	
	Fièvre		✓	
	Faiblesse générale		✓	
	Douleurs, y compris douleurs musculaires, mal de dos, mal de cou, douleurs aux articulations		✓	
	Frissons		✓	
	Constipation		✓	
	Aggravation de la toux		✓	
<b>Peu fréquent</b>	Indigestion		✓	
	Infection		✓	
	Éruption cutanée		✓	
	Transpiration		✓	
	Perte de poids		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si BEXXAR® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
  - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :  
<http://www.gsk.com>  
ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Inc., au :

7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4  
1-800-387-7374

Visitez le site de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada :  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/index_f.html)

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 19 avril 2013

© 2013 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.  
®BEXXAR est utilisé sous licence par GlaxoSmithKline Inc.