

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr ADCETRIS®
(brentuximab védotine pour injection)

Poudre lyophilisée à reconstituer avec 10,5 mL d'eau stérile pour injection, USP
50 mg

Antinéoplasique

Seagen Inc.
21823, 30th Drive S.E.
Bothell WA 98021
USA

Date d'approbation initiale : 1^{er} février
2013

Importateur/distributeur canadien :
Seagen Canada Inc.
302 & 302A - 2233 Argentia Road
Mississauga, ON L5N 2X7
N° de contrôle de la présentation : 251840

Date de révision : 11 juin 2021

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	47
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	49
SURDOSAGE	54
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	55
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	58
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	58
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	58
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	59
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	59
ESSAIS CLINIQUES	59
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	77
TOXICOLOGIE	80
RÉFÉRENCES	84
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	85

Pr ADCETRIS®

(brentuximab védotine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicaux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée, 50 mg	Aucun. <i>Pour une liste complète, veuillez consulter FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

ADCETRIS (brentuximab védotine) est un conjugué anticorps-médicament (CAM) dirigé contre le CD30 et composé de trois éléments : 1) l'anticorps cAC10, IgG₁ chimère, spécifique au CD30 humain, 2) le monométhyle auristatine E, ou MMAE, agent puissant perturbant les microtubules et 3) un segment de liaison clivable par protéase attachant de façon covalente le MMAE au cAC10. L'activité biologique du brentuximab védotine est le résultat d'un procédé comprenant plusieurs étapes. La liaison du CAM au CD30 sur la surface de la cellule déclenche l'internalisation du complexe CAM-CD30 qui se déplace ensuite dans le compartiment lysosomal. À l'intérieur de la cellule, le MMAE est libéré par clivage protéolytique. La liaison du MMAE à la tubuline perturbe le réseau des microtubules au sein de la cellule, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire, puis la mort par apoptose de la cellule tumorale exprimant le CD30.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Lymphome de Hodgkin (LH) :

ADCETRIS (brentuximab védotine pour injection) est indiqué pour le traitement de patients atteints de lymphome de Hodgkin (LH) de stade IV qui n'a jamais été traité auparavant, en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD).

ADCETRIS est indiqué pour le traitement de consolidation après une greffe autologue de cellules souches (GACS) pour les patients atteints de LH présentant un risque accru* de rechute ou de progression (*voir ESSAIS CLINIQUES).

ADCETRIS est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (LH) après échec d'une greffe autologue de cellules souches (GACS) ou après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la GACS.

L'efficacité clinique dans un LH en rechute ou réfractaire se fondait sur les taux de réponse prometteurs démontrés dans des essais à volet unique (*voir ESSAIS CLINIQUES*). Aucune donnée ne démontre une survie accrue avec ADCETRIS.

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

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

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) :

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

L'efficacité clinique dans un LAGCs en rechute ou réfractaire se fondait sur les taux de réponse prometteurs démontrés dans des essais à volet unique (*voir ESSAIS CLINIQUES*). Aucun avantage de survie n'a été établi.

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

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

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Dans l'essai clinique de ADCETRIS en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD) pour les patients atteints de lymphome de Hodgkin avancé et qui n'a jamais été traité auparavant (étude 5 : ECHELON-1), l'âge avancé constituait un facteur de risque de neutropénie fébrile (*voir ESSAIS CLINIQUES*).

Dans l'essai clinique de ADCETRIS en association avec la cyclophosphamide [C], la doxorubicine [H] et la prednisone [P] (CHP) pour le traitement des patients atteints d'un lymphome T périphérique (LTP) (ECHELON-2) exprimant le CD30 et qui n'ont jamais été traités auparavant, les patients âgés de 65 ans et plus ont montré une incidence plus élevée

d'effets indésirables de grade III ou supérieur ainsi que d'effets indésirables graves par rapport aux patients plus jeunes. L'âge avancé constituait un facteur de risque de neutropénie fébrile (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

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

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de ADCETRIS n'ont pas été établies chez la population pédiatrique.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la formule ou d'un composant du conteneur. Pour une liste complète, consulter la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la monographie de produit.
- L'utilisation concomitante de ADCETRIS et de bléomycine est contre-indiquée à cause de l'effet de toxicité pulmonaire.
- ADCETRIS est contre-indiqué chez les patients atteints ou ayant été atteints d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, leucoencéphalopathie multifocale progressive*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde importantes et précautions

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

- Une infection par le virus JC, entraînant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) et le décès (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Leucoencéphalopathie multifocale progressive*)
- Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations dermatologiques*).
- Les infections graves et opportunistes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections*)
- Une pancréatite aiguë (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations gastro-intestinales*)
- Des complications gastro-intestinales (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations gastro-intestinales*)
- Toxicité pulmonaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système pulmonaire*)

En plus des effets indésirables indiqués ci-dessus, il faut aussi inclure les effets indésirables significatifs du point de vue clinique et/ou mettant en jeu le pronostic vital dans le traitement en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD), suivants :

- Neutropénie fébrile (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique*)

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

Généralités

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

INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques, Immunogénicité).

Repolarisation ventriculaire cardiaque

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

Manifestations dermatologiques

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

Manifestations gastro-intestinales

Pancréatite aiguë : une pancréatite aiguë, y compris des décès, a été signalée chez les patients traités par ADCETRIS. Envisager le diagnostic d'une pancréatite aiguë chez les patients présentant une douleur abdominale nouvelle ou s'aggravant. Suspendre ADCETRIS en cas de suspicion de pancréatite aiguë et arrêter ADCETRIS si un diagnostic de pancréatite aiguë est confirmé.

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

Système hématologique

Anémie : une anémie de grade III ou IV peut survenir avec ADCETRIS. Surveiller les hémogrammes avant chaque dose de ADCETRIS.

Neutropénie et neutropénie fébrile : une neutropénie sévère prolongée (≥ 1 semaine) et une neutropénie fébrile peuvent survenir avec ADCETRIS. Dans les essais cliniques, la neutropénie, tous grades confondus, est survenue chez la majorité des patients traités par ADCETRIS (*voir*

EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques). Des cas graves de neutropénie fébrile, y compris des décès, ont été signalés avec ADCETRIS.

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

Surveiller les hémogrammes avant chaque dose de ADCETRIS et envisager une surveillance plus fréquente des patients présentant une neutropénie de grade III ou IV. Les patients présentant une neutropénie de grade III ou IV sont susceptibles de développer une fièvre, les surveiller étroitement; si une fièvre se développe, la gérer par un recours aux facteurs de croissance, en retardant la prise de la dose, en réduisant la dose ou en arrêtant la prise du médicament (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques*).

Thrombocytopénie : une thrombocytopénie sévère prolongée (≥ 1 semaine) peut survenir avec ADCETRIS. Si une thrombocytopénie de grade III ou IV survient, la surveiller de près et envisager des transfusions plaquettaires ou des retards de prise de la dose.

Hépatotoxicité

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

Hyperglycémie

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

Système immunitaire

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

Infections

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

Système neurologique

Neuropathie périphérique : le traitement par ADCETRIS peut causer une neuropathie périphérique qui peut être sensorielle ou motrice. Surveiller les patients présentant des symptômes de neuropathie tels que l'hypoesthésie, l'hyperesthésie, la paresthésie, une gêne, une sensation de brûlure, une douleur neuropathique ou une faiblesse. Les patients présentant une nouvelle neuropathie périphérique ou une aggravation de celle-ci pourront nécessiter un espacement, une modification posologique ou l'arrêt de ADCETRIS (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

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

L'essai de ADCETRIS en association avec AVD pour un LH qui n'a jamais été traité auparavant excluait les patients présentant une forme quelconque de neuropathie à la référence, notamment

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

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

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

Système pulmonaire

Des cas de toxicité pulmonaire, notamment de pneumonite, d'infiltrations interstitielles et de syndrome de détresse respiratoire aiguë, certains ayant entraîné le décès, ont été signalés chez les patients traités par ADCETRIS, soit en monothérapie soit en association avec la bléomycine. L'utilisation concomitante de ADCETRIS et de bléomycine est contre-indiquée. Les patients ont généralement signalé une toux et une dyspnée. On pouvait observer sur les radiographies et les tomodensitométries pulmonaires une infiltration interstitielle et/ou une inflammation. Si de nouveaux symptômes pulmonaires survenaient ou s'aggravaient, effectuer une évaluation diagnostique rapide et traiter les patients en conséquence. Envisager de suspendre la dose de ADCETRIS durant l'évaluation et jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent.

Syndrome de lyse tumorale

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

antihyperuricémiques. Une hémodialyse ou une hémofiltration pourrait être nécessaire pour les cas sévères de SLT.

Populations particulières

Femmes enceintes : aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée avec ADCETRIS chez les femmes enceintes. Cependant, en se basant sur son mécanisme d'action et les résultats chez les animaux, ADCETRIS peut avoir un effet néfaste sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans les études sur la reproduction chez l'animal, brentuximab védotine a causé des toxicités embryofœtales, notamment l'augmentation de la résorption précoce, la perte postimplantation, la diminution du nombre de fœtus vivants et les malformations externes (c.-à-d. hernies ombilicales et rotation incomplète des membres postérieurs) à des expositions maternelles similaires à celles des expositions humaines aux doses recommandées pour les patientes. Il a été démontré dans cette étude que le brentuximab védotine et le MMAE traversent le placenta (*voir Partie II, Toxicité sur le développement et sur la reproduction*).

Les femmes en âge de procréer devraient prendre des précautions afin d'éviter une grossesse et utiliser au moins deux méthodes de contraception durant la prise de ADCETRIS et pendant 6 mois après la fin du traitement. Si la patiente devient enceinte, il faut qu'elle en informe immédiatement le médecin. ADCETRIS ne devrait pas être administré aux femmes enceintes à moins que les bénéfices apportés à la mère ne dépassent les risques causés au fœtus. Si ce médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte durant la prise du médicament, elle doit être avertie du danger potentiel encouru par le fœtus.

Voir la section *Fertilité* ci-dessous sur les conseils donnés aux femmes dont le partenaire masculin est traité par ADCETRIS.

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

Fertilité : on ne sait pas si ADCETRIS a une influence sur la spermatogenèse humaine. Dans les études non cliniques, le brentuximab védotine a entraîné une toxicité testiculaire qui s'est partiellement résolue 16 semaines après la prise de la dernière dose. Par conséquent, à cause de ce risque, conseille-t-on aux hommes de ne pas féconder leur partenaire lorsqu'ils sont sous traitement par ADCETRIS. Les hommes en âge de procréer doivent utiliser une méthode appropriée de contraception barrière tout au long du traitement par ADCETRIS et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement (*voir Partie II, Toxicité sur le développement et sur la reproduction : diminution de la fertilité*).

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de ADCETRIS n'ont pas été établies chez la population pédiatrique. Les essais cliniques de ADCETRIS n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients pédiatriques pour déterminer si leur réponse diffère de celle des patients adultes (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

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

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

L'innocuité et l'efficacité de ADCETRIS en monothérapie n'ont pas été établies chez les patients gériatriques atteints d'un LH à risque accru de rechute ou chez les patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire ou d'un LAGCs en rechute ou réfractaire (études 3, 1 et étude 2, respectivement). Les essais cliniques de ADCETRIS pour ces indications n'ont inclus que 17 patients gériatriques; ce nombre n'est pas suffisant pour déterminer si leur réponse diffère de celle des patients plus jeunes. Dans l'essai clinique de ADCETRIS pour le LAGCpc ou le MF exprimant le CD30 (études 4 : ALCANZA), 42 % des patients traités par ADCETRIS étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence importante concernant l'innocuité ou l'efficacité n'a été signalée entre ces patients et les patients plus jeunes (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Insuffisance rénale : éviter d'utiliser ADCETRIS chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave [clairance de la créatinine (CICr) < 30 mL/min]. L'exposition au MMAE se trouve augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave. À cause de l'exposition plus élevée au MMAE, les réactions indésirables de grade III ou supérieur peuvent être plus fréquentes chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère que chez les patients présentant une fonction rénale normale (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Insuffisance hépatique : éviter l'utilisation de ADCETRIS chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Une réduction de dose est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*). L'exposition au MMAE se trouve augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. À cause de l'exposition plus élevée au MMAE, les réactions indésirables de grade III ou supérieur et les décès peuvent être plus fréquents chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère que chez les patients ayant une fonction hépatique normale (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Surveillance et analyses de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés au cours de ceux-ci ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus dans le cadre d'essais cliniques menés sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les données ci-dessous reflètent une exposition à ADCETRIS chez 931 patients atteints de HL, notamment 662 patients ayant reçu ADCETRIS en association avec AVD dans un essai contrôlé à répartition aléatoire, et 269 patients ayant reçu ADCETRIS en monothérapie (167 dans un essai contrôlé à répartition aléatoire et 102 dans un essai à volet unique). Les données résumant l'exposition à ADCETRIS sont aussi fournies pour 347 patients atteints de lymphome T, y compris 58 patients atteints de LAGCs dans une évaluation à volet unique pour ADCETRIS en monothérapie, 66 patients atteints de LAGCpc ou mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 ayant reçu ADCETRIS en monothérapie dans un essai contrôlé à répartition aléatoire, et 223 patients atteints d'un LTP exprimant le CD30 qui ont reçu ADCETRIS en association avec CHP dans un essai à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé.

ADCETRIS a été administré par voie intraveineuse à une dose soit de 1,2 mg/kg toutes les 2 semaines (en association avec AVD) soit de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines (en monothérapie ou en association avec CHP).

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

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

ADCETRIS en association avec AVD a été évalué pour le traitement de patients atteints de HL de stade III ou IV, qui n'a jamais été traité auparavant, dans un essai clinique multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire comprenant 1 334 patients. Les patients ont reçu de façon aléatoire jusqu'à 6 cycles de ADCETRIS + AVD ou ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le schéma posologique de départ recommandé de ADCETRIS était de 1,2 mg/kg par voie intraveineuse sur 30 minutes, administré environ 1 heure après avoir fini l'administration du traitement par AVD. Un total de 1 321 patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (662 ADCETRIS + AVD, 659 ABVD). Le nombre médian de cycles de traitement dans chaque volet était de 6 cycles (plage, 1 à 6) (*voir ESSAIS CLINIQUES*).

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

Les effets indésirables ayant entraîné un retard de prise de la dose d'un ou de plusieurs des médicaments chez plus de 5 % des patients recevant ADCETRIS + AVD ont été la neutropénie (21 %) et la neutropénie fébrile (8 %) (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*). Les effets indésirables ont conduit à l'arrêt d'un ou de plusieurs des médicaments chez 13 % des patients traités par ADCETRIS + AVD. Ceux survenant chez $\geq 1\%$ des patients du volet

ADCETRIS + AVD étaient la neuropathie périphérique sensorielle (3 % des patients), la neuropathie périphérique et la neuropathie périphérique motrice (2 % pour chaque) et la neutropénie fébrile (1 %). Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt d'un ou de plusieurs des médicaments chez ≥ 1 % des patients du volet ABVD étaient la dyspnée (4 %), la toxicité pulmonaire, la toux et la diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (2 % pour chaque) et la pneumonite (1 %).

Dans cette étude, 67 % (n = 442) des patients traités par ADCETRIS + AVD ont présenté une neuropathie, tous grades confondus, en comparaison avec 43 % (n = 286) des patients traités par ABVD. Pour les patients traités par ADCETRIS + AVD, le temps écoulé jusqu'à l'apparition des symptômes, tous grades confondus, était de 8 semaines (plage, 0 à 29), de 14 semaines pour le grade II (plage, 0 à 28) et de 16 semaines pour le grade III (plage, 1 à 29). Le temps médian écoulé entre l'apparition des symptômes ou leur amélioration, tous grades confondus, était de 10 semaines (plage, 0 à 139), de 12 semaines pour le grade II (plage, 0 à 123) et de 17 semaines pour le grade III (plage, 0 à 139). Parmi ces patients, 43 % ont vu une résolution complète, 24 % ont vu une amélioration (une réduction de la gravité d'un grade ou plus par rapport au pire grade) et 33 % n'ont vu aucune amélioration au moment de leur dernière évaluation. Parmi les 442 patients ayant rapporté une neuropathie, tous grades confondus, 251 patients avaient une neuropathie résiduelle au moment de leur dernière évaluation. La gravité la plus élevée signalée était une neuropathie de grade I (36 %, n = 160), de grade II (16 %, n = 72), de grade III (4 %, n = 18) et de grade IV (<1 %, n = 1). Le temps médian de suivi global de l'étude était de 84,3 semaines (plage, 0 à 194).

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

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

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

Effet indésirable	ADCETRIS + AVD Total N = 662 % de patients			ABVD Total N = 659 % de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>						
Anémie ¹	98	11	< 1	92	6	< 1
Neutropénie ¹	91	20	62	89	31	42
Neutropénie fébrile ²	19	13	6	8	6	2
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Constipation	42	2	-	37	< 1	< 1
Vomissement	33	3	-	28	1	-
Diarrhée	27	3	< 1	18	< 1	-
Stomatite	21	2	-	16	< 1	-
Douleur abdominale	21	3	-	10	< 1	-
Douleur abdominale haute	10	< 1	-	5	-	-
<i>Affections du système nerveux</i>						
Neuropathie périphérique sensorielle	65	10	< 1	41	2	-
Neuropathie périphérique motrice	11	2	-	4	< 1	-
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
Pyrexie	27	3	< 1	22	2	-
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>						
Douleur osseuse	19	< 1	-	10	< 1	-
Dorsalgie	13	< 1	-	7	-	-
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>						
Dyspnée	12	1	-	19	2	-
<i>Investigations</i>						
Perte de poids	22	< 1	-	6	< 1	-
Augmentation de l'alanine aminotransférase	10	3	-	4	< 1	-
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Diminution de l'appétit	18	< 1	-	12	< 1	-
<i>Affections psychiatriques</i>						
Insomnie	19	< 1	-	12	< 1	-

¹ Tirées des valeurs de laboratoire et des données des effets indésirables; les données sont incluses pour leur intérêt clinique, sans tenir compte des taux entre les volets.

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

AVD = doxorubicine, vinblastine et dacarbazine

ABVD = doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine

Les événements ont été classés à l'aide des critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du NCI, version 4.03.

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

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

Le tableau 2 présente les résultats hématologiques et biologiques.

Parmi les patients traités par ADCETRIS + AVD, les anomalies des analyses de laboratoire signalées pour $\geq 5\%$ des patients avec un maximum post-référence de grade III étaient : leucocytes (24 %), neutrophiles (20 %), GGT (7 %) et hémoglobine (5 %). Les anomalies des analyses de laboratoire pour les patients traités par ADCETRIS + AVD ont montré un maximum post-référence de grade IV pour les neutrophiles (31 %), les leucocytes (5 %), et la GGT, le glucose, le potassium, le sodium et les plaquettes (1 % pour chaque). Les anomalies des analyses de laboratoire pour les patients traités par ABVD ont montré un maximum post-référence de grade IV pour les neutrophiles (27 %), les leucocytes (4 %), le glucose et le potassium (1 % pour chaque), et l'AST, la créatinine, la GGT et le sodium ($< 1\%$ pour chaque).

Tableau 2 : maximum, post-référence, d'anomalies d'analyses de laboratoire de grade III ou supérieur dans l'étude 5 (ECHELON-1)

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

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

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

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

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

Un patient du volet ADCETRIS est décédé dans les 30 jours qui ont suivi le dernier traitement de l'étude suite à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) en lien avec le traitement et associé à une pneumonite.

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

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

Le tableau 3 présente les effets indésirables, sans égard à la relation causale, survenant chez ≥ 5 % des patients dans le volet de traitement par ADCETRIS et à un taux plus élevé que dans le volet du placebo, sans égard à la relation causale; les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) utilisés étant ceux du NCI, version 4.0.

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

Effet indésirable	ADCETRIS N total = 167 n (%) de patients			Placebo N total = 160 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	148 (89)	51 (31)	20 (12)	89 (56)	14 (9)	10 (6)
Neutropénie ^a	130 (78)	50 (30)	15 (9)	55 (34)	10 (6)	7 (4)
Thrombocytopénie ^a	68 (41)	4 (2)	7 (4)	32 (20)	5 (3)	3 (2)
Anémie ^a	45 (27)	7 (4)	-	31 (19)	3 (2)	-
Leucopénie	9 (5)	6 (4)	-	3 (2)	1 (1)	-
<i>Affections du système nerveux</i>	116 (69)	25 (15)	-	48 (30)	5 (3)	-
Neuropathie périphérique sensorielle	94 (56)	17 (10)	-	25 (16)	2 (1)	-
Neuropathie périphérique motrice	38 (23)	10 (6)	-	3 (2)	1 (1)	-
Céphalée	19 (11)	3 (2)	-	13 (8)	1 (1)	-

Effet indésirable	ADCETRIS N total = 167 n (%) de patients			Placebo N total = 160 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
Paresthésie	16 (10)	3 (2)	-	2 (1)	-	-
<i>Infections et infestations</i>	100 (60)	10 (6)	1 (1)	80 (50)	8 (5)	-
Infection des voies respiratoires supérieures	44 (26)	-	-	37 (23)	2 (1)	-
Zona (<i>Herpes zoster</i>)	12 (7)	1 (1)	-	4 (3)	2 (1)	-
Bronchite	10 (6)	-	-	10 (6)	-	-
Pneumonie	9 (5)	4 (2)	1 (1)	4 (3)	4 (3)	-
Pharyngite	8 (5)	-	-	4 (3)	-	-
<i>Affections gastro-intestinales</i>	91 (54)	16 (10)	1 (1)	50 (31)	4 (3)	-
Nausée	36 (22)	5 (3)	-	12 (8)	-	-
Diarrhée	33 (20)	3 (2)	-	16 (10)	1 (1)	-
Vomissement	27 (16)	4 (2)	-	11 (7)	-	-
Douleur abdominale	23 (14)	3 (2)	-	5 (3)	-	-
Constipation	21 (13)	4 (2)	-	5 (3)	-	-
Dyspepsie	11 (7)	-	-	6 (4)	-	-
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	80 (48)	8 (5)	-	66 (41)	5 (3)	-
Fatigue	40 (24)	3 (2)	-	29 (18)	4 (3)	-
Pyrexie	31 (19)	3 (2)	-	25 (16)	-	-
Frissons	17 (10)	-	-	8 (5)	-	-
Asthénie	13 (8)	1 (1)	-	7 (4)	1 (1)	-
Douleur	9 (5)	-	-	5 (3)	-	-
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	75 (45)	2 (1)	-	50 (31)	2 (1)	-
Arthralgie	30 (18)	1 (1)	-	15 (9)	-	-
Spasmes musculaires	18 (11)	-	-	9 (6)	-	-
Myalgie	18 (11)	1 (1)	-	6 (4)	-	-
Douleur aux extrémités	11 (7)	-	-	8 (5)	-	-
Faiblesse musculaire	8 (5)	-	-	1 (1)	-	-
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	67 (40)	4 (2)	2 (1)	53 (33)	1 (1)	1 (1)
Toux	35 (21)	-	-	26 (16)	-	-
Dyspnée	21 (13)	-	-	10 (6)	-	1 (1)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	62 (37)	2 (1)	-	61 (38)	-	-
Prurit	20 (12)	1 (1)	-	12 (8)	-	-
Éruption cutanée	13 (8)	1 (1)	-	5 (3)	-	-
Sécheresse cutanée	10 (6)	-	-	7 (4)	-	-
<i>Investigations</i>	45 (27)	8 (5)	1 (1)	31 (19)	6 (4)	-
Perte de poids	32 (19)	1 (1)	-	9 (6)	-	-
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	40 (24)	10 (6)	1 (1)	20 (13)	4 (3)	1 (1)
Diminution de l'appétit	20 (12)	1 (1)	-	9 (6)	-	-

Effet indésirable	ADCETRIS N total = 167 n (%) de patients			Placebo N total = 160 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
Hypokaliémie	10 (6)	5 (3)	-	6 (4)	2 (1)	1 (1)
<i>Affections psychiatriques</i>	34 (20)	-	1 (1)	22 (14)	2 (1)	1 (1)
Insomnie	14 (8)	-	-	5 (3)	-	-
<i>Affections vasculaires</i>	28 (17)	2 (1)	1 (1)	18 (11)	2 (1)	-
Hypotension	10 (6)	2 (1)	-	4 (3)	1 (1)	-
<i>Affections cardiaques</i>	18 (11)	3 (2)	1 (1)	12 (8)	1 (1)	-
Tachycardie sinusale	10 (6)	1 (1)	-	3 (2)	-	-

^a Inclut les effets indésirables et les anomalies d'analyses de laboratoire

Les événements ont été classés en utilisant les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du NCI, version 4.0.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux de l'étude 3 (AETHERA)

Le tableau 4 présente les résultats hématologiques et biologiques.

Les paramètres d'analyses de laboratoire pour lesquels des patients traités par ADCETRIS ($\geq 5\%$) signalaient un maximum post-référence de grade III étaient les suivants : neutrophiles bas (20 %), leucocytes bas (11 %) et lymphocytes bas (11 %). Les patients traités par ADCETRIS ont montré un maximum post-référence de grade IV pour : urate élevé (4 %), neutrophiles bas (2 %), plaquettes basses (2 %), calcium bas, (2 %), ALT élevé (1 %), AST élevé (1 %), glucose élevé (1 %) et potassium bas (1 %). Les patients dans le volet du placebo présentaient un maximum post-référence de grade IV pour : neutrophiles bas (2 %), lymphocytes bas (1 %), plaquettes bas (1 %) et urate élevé (1 %).

Tableau 4 : maximum, post-référence, d'anomalies d'analyses de laboratoire de grade III ou supérieur dans l'étude 3 (AETHERA)

	ADCETRIS N total = 167 Grade le plus élevé		Placebo N total = 160 Grade le plus élevé	
	Grade III n (%)	Grade IV n (%)	Grade III n (%)	Grade IV n (%)
Hématologie				
Hémoglobine (bas)	1 (1)	-	1 (1)	-
Leucocytes (bas)	19 (11)	-	7 (4)	-
Lymphocytes (bas)	18 (11)	-	6 (4)	2 (1)
Neutrophiles (bas)	34 (20)	4 (2)	6 (4)	3 (2)
Plaquettes (bas)	5 (3)	3 (2)	6 (4)	1 (1)
Biochimie				

	ADCETRIS N total = 167 Grade le plus élevé		Placebo N total = 160 Grade le plus élevé	
	Grade III n (%)	Grade IV n (%)	Grade III n (%)	Grade IV n (%)
ALT (élevé)	4 (2)	1 (1)	-	-
Albumine (bas)	2 (1)	-	-	-
AST (élevé)	3 (2)	1 (1)	-	-
Bilirubine (élevé)	1 (1)	-	-	-
Calcium (bas)	1 (1)	3 (2)	2 (1)	-
Créatinine (élevé)	1 (1)	-	-	-
Glucose (élevé)	4 (2)	1 (1)	1 (1)	-
Glucose (bas)	1 (1)	-	-	-
Phosphate (bas)	2 (1)	-	3 (2)	-
Potassium (élevé)	1 (1)	-	-	-
Potassium (bas)	4 (2)	2 (1)	3 (2)	-
Sodium (élevé)	1 (1)	-	-	-
Sodium (bas)	2 (1)	-	1 (1)	-
Urate (élevé)	-	6 (4)	-	2 (1)

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

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

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

Les effets indésirables graves, sans égard à la relation causale, ont été rapportés chez 25 (25 %) des patients recevant ADCETRIS. Les effets indésirables graves présentés par au moins

2 patients atteints de LH étaient la douleur abdominale, l'embolie pulmonaire, la polyneuropathie démyélinisante, la pneumonite, le pneumothorax, la pyélonéphrite et la pyrexie.

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

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

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

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

Tableau 5 : effets indésirables fréquemment rapportés (chez ≥ 5 % des patients dans l'étude 1)

Classification par système d'organe Terme privilégié	LH N total = 102 N (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique^a</i>	41 (40)	-	-
Leucopénie	62 (61)	6 (6)	-
Neutropénie	55 (54)	15 (15)	6 (6)
Anémie	34 (33)	8 (8)	2 (2)
Thrombocytopénie	29 (28)	7 (7)	2 (2)
Lymphopénie	24 (24)	7 (7)	1 (1)
Lymphadénopathie	11 (11)	-	-
<i>Affections du système nerveux</i>	66 (65)	-	-
Neuropathie périphérique sensorielle ^b	53 (52)	9 (9)	-
Céphalée	19 (19)	-	-
Neuropathie périphérique motrice ^c	16 (16)	4 (4)	-
Étourdissement	11 (11)	-	-
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	72 (71)	-	-
Fatigue	47 (46)	2 (2)	-
Pyrexie	30 (29)	2 (2)	-
Frissons	13 (13)	-	-
Douleur	7 (7)	-	-
<i>Affections gastro-intestinales</i>	77 (75)	-	-
Nausée	43 (42)	-	-
Diarrhée	37 (36)	1 (1)	-
Vomissement	22 (22)	-	-
Douleur abdominale	17 (17)	1 (1)	1 (1)
Constipation	16 (16)	-	-
Dyspepsie	5 (5)	-	-
Douleur abdominale supérieure	6 (6)	1 (1)	-
<i>Infections et infestations</i>	65 (64)	-	-
Infection des voies respiratoires supérieures ^d	48 (47)	-	-
Bronchite	9 (9)	-	-
Infections des voies urinaires	6 (6)	1 (1)	-
Zona (<i>Herpes zoster</i>)	7 (7)	-	-
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	56 (55)	-	-
Toux	21 (21)	-	-

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

^a Inclut les effets indésirables et les anomalies d'analyses de laboratoire

^b Inclut la neuropathie périphérique sensorielle, la paresthésie, la névralgie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie et la sensation de brûlure

^c Inclut la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinisante, la faiblesse musculaire et la polyneuropathie

^d Inclut les termes : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, rhino-pharyngite, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures et sinusite aiguë

Les événements ont été classés en utilisant les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du NCI, version 3.0

Résultats hématologiques et biologiques anormaux dans l'étude 1

Le tableau 6 présente les résultats hématologiques et biologiques.

Les paramètres d'analyses de laboratoire pour lesquels des patients ($\geq 5\%$) présentaient un changement nouveau ou aggravé de grade III étaient les suivants : neutrophiles bas (12 %), lymphocytes bas (9 %), plaquettes bas (6 %), glucose élevé (6 %) et leucocytes bas (6 %). Des changements nouveaux ou aggravés de grade IV sont survenus pour le taux d'urate élevé, le taux de lymphocytes bas et le taux d'hémoglobine bas (1 % pour chaque). Seul 1 patient dans l'essai a montré un taux de ALT et AST élevé de grade III.

Tableau 6 : incidence d'anomalies d'analyses de laboratoire nouvelles ou aggravées de grade III ou supérieur dans l'étude 1

	LH N total = 102 Grade le plus élevé	
	Grade III n (%)	Grade IV n (%)
Hématologie		
Hémoglobine (bas)	4 (4)	1 (1)
Leucocytes (bas)	6 (6)	0
Lymphocytes (bas)	7 (9)	1 (1)
Neutrophiles (bas)	12 (12)	0
Plaquettes (bas)	6 (6)	0
Biochimie		
ALT (élevé)	1 (1)	0
Albumine (bas)	1 (1)	0
Calcium (bas)	1 (1)	0
Glucose (élevé)	6 (6)	0
Potassium (bas)	2 (2)	0
Sodium (élevé)	1 (1)	0
Urate (élevé)	0	1 (1)

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

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

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

Dans le volet traité par ADCETRIS, les effets indésirables survenus chez ≥ 20 % des patients ont été l'anémie (66 %), la neutropénie (59 %), la nausée (46 %), la neuropathie sensorielle périphérique (45 %), la diarrhée (38 %), la constipation (29 %), le vomissement (26 %), la pyrexie (26 %), l'alopécie (26 %) et la fatigue (24 %). Les effets indésirables de grade III liés au traitement qui sont survenus chez > 2 % des patients incluaient la neutropénie (17 %), la neutropénie fébrile (16 %), l'anémie (13 %), la diarrhée (6 %), la pneumonie (5 %), la leucopénie (4 %), l'hypokaliémie (4 %), la neuropathie sensorielle périphérique (3 %) et la thrombocytopénie (3 %). Les effets indésirables de grade IV liés au traitement qui sont survenus chez ≥ 2 % incluaient la neutropénie (22 %), la leucopénie (4 %), la thrombocytopénie (3 %) et la neutropénie fébrile (2 %) (tableau 7 **Error! Reference source not found.**). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 39 % des patients traités par ADCETRIS + CHP et chez 38 % des patients traités par CHOP. Les effets indésirables graves survenant chez ≥ 2 % des patients traités par ADCETRIS + CHP incluaient la neutropénie fébrile (14 %), la pneumonie (5 %), la pyrexie (4 %), la neutropénie (4 %), la pneumonite (2 %), la sepsie (2 %) et la diarrhée (2 %).

Dans le volet ADCETRIS + CHP, 8 patients (soit 4 %) sont décédés suite aux effets indésirables et dans les volets CHOP, 16 patients (soit 7 %). La cause de décès chez les patients traités par ADCETRIS était : arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, pneumonie, pneumonie par aspiration, cavitation pulmonaire, sepsie, lésion rénale aiguë et lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) (un patient décédé pour chaque cause). Parmi ces décès, la sepsie, la pneumonie, la pneumonie par aspiration et la fibrillation ventriculaire ont été considérées comme étant liées à ADCETRIS et CHP.

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

15 % ; grade III, 4 % ; grade IV, moins de 1 %). La neuropathie périphérique qui prédominait était la neuropathie sensorielle avec 94 % (16 % pour la neuropathie motrice) et son délai médian d'apparition était de 9 semaines (plage, <1 à 21). Lors de la dernière évaluation, 50 % présentaient une résolution complète de la neuropathie, 12 % présentaient une amélioration partielle et 38 % ne présentaient aucune amélioration. Le délai médian jusqu'à la résolution ou l'amélioration globale était de 17 semaines (plage, 0 à 195). Parmi les patients présentant une neuropathie résiduelle lors de leur dernière évaluation, la neuropathie était de grade I chez 72 %, de grade II chez 25 % et de grade III chez 3 %.

Chez les patients recevant ADCETRIS + CHP, les effets indésirables ont entraîné un retard de prise de la dose de ADCETRIS chez 26 % des patients (neutropénie 5 %), une réduction de dose chez 9 % (neuropathie périphérique sensorielle 5 % ; neuropathie périphérique motrice 2 %) et un arrêt de la prise de ADCETRIS avec ou sans les autres médicaments chez 2 % (neuropathie périphérique sensorielle 1 %). Les effets indésirables ont entraîné un arrêt de tous les médicaments à l'étude chez 6 % des patients dans le volet ADCETRIS + CHP (neuropathie périphérique sensorielle 1 % et les autres survenant chez 1 patient pour chaque effet secondaire) et chez 7 % des patients dans le volet CHOP. Des réactions à la perfusion ont été signalées chez 10 patients (4 %) dans le volet ADCETRIS + CHP : 2 patients (1 %) ont présenté des événements de grade III ou supérieur.

Tableau 7 : effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients traités par ADCETRIS + CHP dans l'étude 6 (ECHELON-2)

Effet indésirable	ADCETRIS + CHP N total = 223 % de patients			CHOP N total = 226 % de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</i>						
Anémie ^a	66	13	<1	59	12	1
Neutropénie ^a	59	17	22	58	14	21
Neutropénie fébrile	18	16	2	15	12	3
Thrombocytopénie ^a	17	3	3	13	3	2
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>						
Nausée	46	2	-	38	2	-
Diarrhée	38	6	-	20	1	-
Constipation	29	<1	<1	30	1	-
Vomissement	26	1	-	17	2	-
Stomatite	12	1	-	12	1	-
<i>Troubles du système nerveux</i>						
Neuropathie périphérique sensorielle	45	3	<1	41	3	-
Céphalée	14	<1	-	14	<1	-
Étourdissement	13	-	-	9	1	-

	ADCETRIS + CHP N total = 223 % de patients			CHOP N total = 226 % de patients		
Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Troubles généraux et touchant la voie d'administration</i>						
Pyrexie	26	1	<1	19	-	-
Fatigue	24	1	-	20	2	-
Asthénie	12	1	-	7	-	-
Edème périphérique	11	-	-	8	1	-
<i>Troubles cutanés ou du tissu sous-cutané</i>						
Alopécie	26	-	-	25	1	-
Éruption cutanée	10	1	-	7	<1	-
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>						
Dyspnée	14	2	-	11	2	-
Toux	12	1	-	10	-	-
<i>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>						
Myalgie	11	-	-	8	-	-
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Diminution de l'appétit	17	1	-	12	1	-
Hypokaliémie	12	4	-	8	<1	1
<i>Investigations</i>						
Perte de poids	12	<1	-	8	<1	-
<i>Troubles psychiatriques</i>						
Insomnie	11	-	-	14	-	-

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

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

Les événements ont été classés en utilisant les critères communs de terminologie pour les événements indésirables de toxicité (CTCAE) du NCI, version 4.03

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

Le [Tableau](#) présente les résultats hématologiques et biologiques.

Parmi les patients traités par ADCETRIS + CHP, les anomalies de laboratoire signalées chez ≥ 5 % des patients avec un maximum post-référence de grade III incluaient : lymphocytes bas (22 %), neutrophiles bas (6 %) et leucocytes bas (5%). Les anomalies de laboratoire signalées pour les patients traités par ADCETRIS + CHP qui ont montré un maximum post-référence de grade IV étaient : urate élevé (2 %), lymphocytes bas (1 %), neutrophiles bas (1 %) et glucose élevé (<1 %).

Tableau 8 : maximum post-référence d'anomalies d'analyses de laboratoire de grade III ou supérieur dans l'étude 6 (ECHELON-2)

	ADCETRIS + CHP Total N = 223 Grade le plus élevé		CHOP Total N = 226 Grade le plus élevé	
	Grade III n (%)	Grade IV n (%)	Grade III n (%)	Grade IV n (%)
	Hématologie			
Hémoglobine (élevé)	1 (<1)	0	0	0
Hémoglobine (bas)	9 (4)	0	13 (6)	0
Leucocytes (bas)	12 (5)	0	21 (9)	0
Lymphocytes (bas)	50 (22)	2 (1)	56 (25)	5 (2)
Neutrophiles (bas)	14 (6)	3 (1)	15 (7)	4 (2)
Plaquettes (bas)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Biochimie				
ALT (élevé)	3 (1)	0	1 (<1)	0
Albumine (bas)	2 (1)	0	3 (1)	0
Phosphatase alcaline (élevé)	1 (<1)	0	0	0
Calcium (bas)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Glucose (élevé)	7 (3)	1 (<1)	6 (3)	0
Phosphate (bas)	4 (2)	0	3 (1)	0
Potassium (bas)	3 (1)	0	2 (1)	0
Sodium (élevé)	1 (<1)	0	0	0
Sodium (bas)	4 (2)	0	6 (3)	0
Urate (élevé)	0	5 (2)	0	2 (1)

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

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

ADCETRIS a été étudié chez 58 patients atteints de LAGCs (étude 2) dans un essai de phase II à volet unique, dans lesquels le schéma posologique de départ recommandé était de 1,8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles. La durée médiane du traitement était de 23,5 semaines (plage, 3 à 75 semaines) (*voir ESSAIS CLINIQUES*).

Les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez $\geq 20\%$ des patients, dans l'étude 2, atteints de LAGCs étaient : la neutropénie (64 %), la leucopénie (52 %), la neuropathie périphérique sensorielle (52 %), la nausée (40 %), la fatigue (38 %), la pyrexie (34 %), l'anémie (33 %), la diarrhée (29 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (28 %), la lymphopénie (26 %), l'éruption cutanée (24 %), la thrombocytopénie (24 %) et la constipation (22 %). Les effets indésirables de grade III liés au traitement survenus chez plus de 3 % des patients incluaient la neutropénie (16 %), la neuropathie périphérique sensorielle (16 %), la lymphopénie (10 %), la thrombocytopénie (9 %), l'anémie (7 %) et la neuropathie périphérique motrice (7 %). Les effets indésirables de grade IV liés au traitement incluaient la neutropénie (9 %), la

thrombocytopénie (5 %), la fatigue, la lymphopénie, la douleur aux extrémités et la douleur (1 patient, 2 % pour chaque).

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

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

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

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

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

Quatre patients ont connu des événements cardiaques indésirables graves. De ces quatre patients, un patient ayant des antécédents de maladie cardiaque sévère a souffert d'un infarctus du myocarde alors qu'il prenait le médicament à l'étude. La potentielle toxicité cardiaque de

ADCETRIS est inconnue, aussi les patients présentant des affections cardiaques préexistantes importantes doivent-ils être surveillés de près puisque ces patients ont été exclus des études cliniques avec ADCETRIS.

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

Classification par système d'organe Terme privilégié	LAGCs N total = 58 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique^a</i>	22 (38)	-	-
Leucopénie	30 (52)	2 (3)	1 (2)
Neutropénie	37 (64)	9 (16)	5 (9)
Anémie	19 (33)	4 (7)	-
Thrombocytopénie	14 (24)	5 (9)	3 (5)
Lymphopénie	15 (26)	6 (10)	1 (2)
Lymphadénopathie	6 (10)	-	-
<i>Affections du système nerveux</i>	42 (72)	-	-
Neuropathie périphérique sensorielle ^b	30 (52)	9 (16)	-
Céphalée	11 (19)	1 (2)	-
Neuropathie périphérique motrice ^c	5 (9)	4 (7)	-
Étourdissement	9 (16)	-	-
Trouble de la mémoire	3 (5)	-	-
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	44 (76)	-	-
Fatigue	22 (38)	2 (3)	1 (2)
Pyrexie	20 (34)	1 (2)	-
Frissons	8 (14)	-	-
Douleur	6 (10)	-	1 (2)
Œdème périphérique	8 (14)	-	-
Asthénie	5 (9)	-	-
<i>Affections gastro-intestinales</i>	40 (69)	-	-
Nausée	23 (40)	1 (2)	-
Diarrhée	17 (29)	2 (3)	-
Vomissement	10 (17)	2 (3)	-
Douleur abdominale	5 (9)	1 (2)	-
Constipation	13 (22)	1 (2)	-
Dyspepsie	5 (9)	-	-
Ballonnement abdominal	3 (5)	-	-

Classification par système d'organe Terme privilégié	LAGCs N total = 58 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
Douleur orale	5 (9)	-	-
Maladie du reflux gastro- œsophagien	3 (5)	-	-
Hémorroïdes	3 (5)	-	-
<i>Infections et infestations</i>	33 (57)	-	-
Infection des voies respiratoires supérieures ^d	16 (28)	-	-
Bronchite	3 (5)	-	-
Infections des voies urinaires	3 (5)	2 (3)	-
Folliculite	5 (9)	-	-
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	29 (50)	-	-
Toux	10 (17)	-	-
Dyspnée	11 (19)	1 (2)	-
Douleur oropharyngée	4 (7)	-	-
Toux productive	3 (5)	-	-
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	33 (57)	-	-
Éruption cutanée	14 (24)	-	-
Prurit	11 (19)	-	-
Alopécie	8 (14)	-	-
Sueurs nocturnes	4 (7)	-	-
Sécheresse cutanée	6 (10)	-	-
Éruption pruritique	4 (7)	-	-
Dermatite	4 (7)	1 (2)	-
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	29 (50)	-	-
Myalgie	9 (16)	1 (2)	-
Arthralgie	5 (9)	-	-
Dorsalgie	5 (9)	1 (2)	-
Douleur aux extrémités	8 (14)	1 (2)	1 (2)
Spasmes musculaires	8 (14)	1 (2)	-
Douleur cervicale	5 (9)	1 (2)	-
Douleur inguinale	5 (9)	-	-
Douleur musculo-squelettique	4 (7)	1 (2)	-
<i>Affections psychiatriques</i>	16 (28)	-	-
Insomnie	9 (16)	-	-

	LAGCs N total = 58 n (%) de patients		
Classification par système d'organe Terme privilégié	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
Anxiété	4 (7)	-	-
Dépression	4 (7)	1 (2)	-
État de confusion	3 (5)	1 (2)	-
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	20 (34)	-	-
Diminution de l'appétit	9 (16)	1 (2)	-
Hyperglycémie	3 (5)	1 (2)	-
Hypokaliémie	5 (9)	2 (3)	-
Déshydratation	3 (5)	1 (2)	-
Hypomagnésémie	3 (5)	-	-
<i>Investigations</i>	16 (28)	-	-
Perte de poids	8 (14)	2 (3)	-
<i>Affections vasculaires</i>	8 (14)	-	-
Bouffées de chaleur	3 (5)	-	-
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i>	9 (16)	-	-
Flambée tumorale	5 (9)	-	1 (2)
Lymphome anaplasique à grandes cellules T ou nulles récurrent	3 (5)	-	-
<i>Troubles cardiaques</i>	6 (10)	-	-
Tachycardie	3 (5)	-	-
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	7 (12)	-	-
Excoriation	3 (5)	-	-

^a Inclut les effets indésirables et les anomalies d'analyses de laboratoire

^b Inclut la neuropathie périphérique sensorielle, la paresthésie, la névralgie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie et la sensation de brûlure

^c Inclut la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinisante, la faiblesse musculaire et la polyneuropathie

^d Inclut les termes : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, rhino-pharyngite, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures et sinusite aiguë

Les événements ont été classés en utilisant les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du NCI, version 3.0

Résultats hématologiques et biologiques anormaux dans l'étude 2

Le tableau 10 présente les résultats hématologiques et biologiques.

Les paramètres d'analyses de laboratoire pour lesquels des patients ($\geq 5\%$) présentaient un changement nouveau ou aggravé de grade III étaient les suivants : neutrophiles bas (11 %), lymphocytes bas (12 %), plaquettes bas (5 %) et glucose élevé (5 %). Des changements nouveaux ou aggravés de grade IV sont survenus pour le taux d'urate élevé (4 %), le taux de calcium bas et le taux de lymphocytes bas (2 % pour chaque).

Tableau 10 : incidence d'anomalies d'analyses de laboratoire nouvelles ou aggravées de grade III ou supérieur dans l'étude 2

	LAGC N total = 58 Grade le plus élevé	
	Grade III n (%)	Grade IV n (%)
Hématologie		
Leucocytes (bas)	2 (4)	0
Lymphocytes (bas)	6 (12)	1 (2)
Neutrophiles (bas)	6 (11)	0
Plaquettes (bas)	3 (5)	0
Biochimie		
AST (élevé)	1 (2)	0
Calcium (bas)	2 (4)	1 (2)
Glucose (élevé)	3 (5)	0
Sodium (bas)	1 (2)	0
Urate (élevé)	0	2 (4)

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

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

Parmi les 131 patients inscrits, 128 patients composaient la population pour l'analyse de la sécurité de l'emploi (66 dans le volet ADCETRIS et 62 dans le volet choix du médecin) car 3 patients du volet choix du médecin n'ont pas reçu de traitement. Le nombre médian de cycles de traitement dans le volet de traitement par ADCETRIS était de 12 cycles (plage, 1 à 16) en

comparaison avec 3 cycles (plage, 1 à 16) et 6 cycles (plage, 1 à 16) dans les volets de traitement par méthotrexate et bexarotène, respectivement. Vingt-quatre (24) patients (36 %) du volet de traitement par ADCETRIS ont reçu 16 cycles en comparaison avec 5 patients (8 %) dans le volet choix du médecin (*voir ESSAIS CLINIQUES*).

Dans le volet traité par ADCETRIS, les effets indésirables liés au traitement, survenus chez ≥ 20 % des patients étaient : l'anémie (62 %), la neuropathie périphérique sensorielle (45 %), la nausée (36 %), la fatigue et la diarrhée (29 % chacun) et la neutropénie (21 %). Le tableau 11 présente les effets indésirables, sans égard à la relation causale, survenant chez ≥ 5 % des patients dans le volet de traitement par ADCETRIS et à un taux plus élevé que dans le volet choix du médecin, sans égard à la relation causale; les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) utilisés étant ceux du NCI, version 4.03.

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

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

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

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

Tableau 11 : effets indésirables les plus fréquents survenus chez $\geq 5\%$ des patients et à un taux plus élevé dans le volet de traitement par ADCETRIS, dans l'étude 4 : ALCANZA

Effet indésirable	ADCETRIS N total = 66 n (%) de patients			Choix du médecin ^a N total = 62 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	45 (68)	2 (3)	3 (5)	48 (77)	6 (10)	-
Thrombocytopénie*	10 (15)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	-	-
<i>Affections du système nerveux</i>	47 (71)	7 (11)	-	12 (19)	-	-
Neuropathie périphérique sensorielle ^b	38 (58)	3 (5)	-	3 (5)	-	-
Neuropathie périphérique motrice ^c	7 (11)	2 (3)	-	1 (2)	-	-
Neuropathie périphérique	3 (5)	1 (2)	-	-	-	-
Dysgueusie	5 (8)	-	-	-	-	-
Étourdissement	5 (8)	2 (3)	-	1 (2)	-	-
<i>Affections gastro-intestinales</i>	40 (61)	4 (6)	1 (2)	23 (37)	-	1 (2)
Nausée	24 (36)	1 (2)	-	8 (13)	-	-
Diarrhée	19 (29)	2 (3)	-	4 (6)	-	-
Vomissement	11 (17)	1 (2)	-	3 (5)	-	-
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	39 (59)	4 (6)	-	36 (58)	3 (5)	1 (2)
Fatigue	19 (29)	3 (5)	-	17 (27)	1 (2)	-
Œdème périphérique	7 (11)	-	-	6 (10)	-	-
Asthénie	7 (11)	1 (2)	-	5 (8)	-	1 (2)
Frissons	4 (6)	-	-	2 (3)	-	-
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	34 (52)	3 (5)	1 (2)	20 (3)	2 (3)	-
Prurit	11 (17)	1 (2)	-	8 (13)	2 (3)	-
Alopécie	10 (15)	-	-	2 (3)	-	-
Éruption cutanée maculo-papuleuse	7 (11)	1 (2)	-	3 (5)	-	-
Prurit généralisé	7 (11)	1 (2)	-	1 (2)	-	-
Urticaire	5 (8)	1 (2)	-	1 (3)	-	-
Dermatite acnéiforme	3 (5)	-	-	-	-	-
<i>Infections et infestations</i>	29 (44)	9 (14)	-	32 (52)	9 (15)	3 (5)
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (6)	-	-	2 (3)	-	-
Rhino-pharyngite	3 (5)	-	-	1 (2)	-	-
Impétigo	3 (5)	1 (2)	-	1 (2)	-	-
Infection des voies urinaires	5 (8)	1 (2)	-	4 (6)	1 (2)	-
Cellulite	3 (5)	2 (3)	-	2 (3)	1 (2)	-
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	21 (32)	4 (6)	-	18 (29)	6 (10)	4 (6)
Diminution de l'appétit	10 (15)	-	-	3 (5)	-	-
Hyperglycémie	6 (9)	3 (5)	-	-	-	-

Effet indésirable	ADCETRIS N total = 66 n (%) de patients			Choix du médecin ^a N total = 62 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
Hyperuricémie	4 (6)	-	-	2 (3)	1 (2)	1 (2)
<i>Investigations</i>	15 (23)	-	-	21 (34)	5 (8)	-
Perte de poids	6 (9)	-	-	2 (3)	-	-
Augmentation des triglycérides sanguins	-	-	-	5 (8)	2 (3)	-
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	22 (33)	2 (3)	-	14 (23)	-	-
Arthralgie	8 (12)	-	-	4 (6)	-	-
Myalgie	8 (12)	-	-	2 (3)	-	-
Douleur aux extrémités	6 (9)	1 (2)	-	4 (6)	-	-
Spasmes musculaires	4 (6)	-	-	3 (5)	-	-
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	13 (20)	1 (2)	-	7 (11)	-	-
Dyspnée	7 (11)	-	-	-	-	-
<i>Affections vasculaires</i>	10 (15)	3 (5)	-	3 (5)	1 (2)	-
Hypotension	6 (9)	2 (3)	-	-	-	-
Bouffées de chaleur	3 (5)	-	-	-	-	-
<i>Affections oculaires</i>	6 (9)	-	-	6 (10)	-	-
Vision trouble	3 (5)	-	-	-	-	-

* Dérivées des données de laboratoire et des effets indésirables

^a Choix du médecin : soit le méthotrexate soit le bexarotène.

^b Inclut la neuropathie périphérique sensorielle, la paresthésie, la névralgie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie et la sensation de brûlure

^c Inclut la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinisante, la faiblesse musculaire et la polyneuropathie
Les événements ont été classés en utilisant les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du NCI, version 4.03.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux de l'étude 4 (ALCANZA)

Le tableau 12 présente les résultats hématologiques et biologiques.

Les paramètres d'analyses de laboratoire pour lesquels des patients traités par ADCETRIS signalaient un maximum post-référence de grade III étaient les suivants : lymphocytes bas (8 %) et plaquettes bas (2 %). Le paramètre d'analyses de laboratoire de biochimie pour lequel des patients traités par ADCETRIS signalaient un maximum post-référence de grade IV était l'ALT élevé (2 %). Les patients traités par ADCETRIS présentaient un maximum post-référence de grade IV pour les lymphocytes bas (2 %) et plaquettes bas (2 %). Les patients dans le volet choix du médecin signalaient un maximum post-référence de grade III pour : lymphocytes bas (10 %), neutrophiles bas (5 %), hémoglobine bas (3 %) et ALT élevé (2 %).

Tableau 12 : maximum, post-référence, d'anomalies d'analyses de laboratoire de grade III ou supérieur dans l'étude 4 (ALCANZA)

	ADCETRIS N total = 66 Grade le plus élevé		Choix du médecin ^a N total = 62 Grade le plus élevé	
	Grade III n (%)	Grade IV n (%)	Grade III n (%)	Grade IV n (%)
Hématologie				
Hémoglobine (bas)	-	-	2 (3)	-
Lymphocytes (bas)	5 (8)	1 (2)	6 (10)	-
Neutrophiles (bas)	-	-	3 (5)	-
Plaquettes (bas)	1 (2)	1 (2)	-	-
Biochimie				
ALT (élevé)	1 (2)	-	1 (2)	-

^a Choix du médecin : soit le méthotrexate soit le bezarotène

Immunogénicité

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

Dans l'étude 5 (ECHELON-1), les patients ont été testés pour la production d'AAT au cycle 1, pré-dose (référence), et du cycle 2 jusqu'à la fin du cycle 6 ou jusqu'à la fin du traitement. Parmi les 632 patients évaluable, 568 (90 %) ont testé négatif pour la production d'AAT à la référence, et 64 (10 %) ont testé positif pour la production d'AAT à la référence. La plupart des patients (83 %) se révélaient négatifs pour la production d'AAT à la post-référence, et 17 % étaient positifs pour la production d'AAT, à un moment ou un autre, post-référence. Parmi ceux se révélant positifs pour la production d'AAT, 4 patients montraient, de façon persistante, des résultats positifs au test et 2 de ces 4 patients étaient positifs à la référence.

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

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

Des 56 patients évaluable pour l'immunogénicité, dans l'étude 2, 2 patients (4 %) ont présenté des résultats positifs au test de dépistage des anticorps à la référence; 22 patients (36 %) ont présenté des résultats positifs après la référence. En général, l'incidence de la positivité des AAT

était la plus élevée au cycle 2, puis diminuait durant les cycles subséquents du traitement; 2 patients ont testé positif à la fin du traitement.

Dans l'étude 3 (AETHERA), 138 patients (88 %) étaient négatifs pour les AAT à la référence, 92 patients (59 %) étaient négatifs pour les AAT après la référence, 36 patients (23 %) ont produit des résultats positifs, post-référence et de façon transitoire, pour les AAT et 10 (6 %) ont produit des résultats positifs au test de dépistage des anticorps de façon persistante. Des 19 patients (12 %) qui montraient des résultats positifs pour les AAT à la référence, 7 (4 %) montraient des résultats négatifs pour les AAT après la référence, 9 (6 %) ont produit, post-référence, des résultats négatifs de façon transitoire pour les AAT et 3 patients (2 %) ont produit des résultats positifs au test de dépistage des anticorps de façon persistante.

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

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

Affections cardiaques :

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

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

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

Affections endocriniennes :

Hypogonadisme, hypothyroïdie, insuffisance adr nocorticale secondaire, insuffisance surrénale, maladie d'Addison, syndrome de sevrage aux stéroïdes

Affections oculaires :

Astigmatisme, augmentation du larmoie ment, blépharospasme, cataracte, d fici nce visuelle, diminution de l'acuité visuelle, diplopie, douleur oculaire, éblouissement, écoulement oculaire,  pisc l rite, hyperémie conjonctivale, hyperémie oculaire, irritation oculaire, occlusion veineuse rétinienne, œdème oculaire, œdème périorbitaire, photophobie, photopsie, prurit oculaire, rétinopathie diabétique, trouble lacrymal, trouble vasculaire rétinien, vision trouble, yeux secs

Affections gastro-intestinales :

Altération de la vidange gastrique, appendagite  pilo ique, ascites, ballonnement abdominal, bouche sèche, caries dentaires, chéilite, colite, décoloration de la langue, décoloration des dents, diverticule, douleur abdominale, douleur abdominale au toucher, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, douleur buccale, douleur dentaire, douleur gastro-intestinale, douleur gingivale, douleur labiale, douleur œsophagienne, duodénite érosive, duodénite hémorragique, dysesthésie orale, dyspepsie, dysphagie, entérite, entérocolite, envie pressante de déféquer, exfoliation des lèvres, fissure anale, flatulence, gastrite, gastroduod nite, g ne épigastrique, haut-le-c eur, hématémèse, h matoch zie, hémorragie buccale, hémorragie duodénale, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie hémorroïdale, hémorragie rectale, hernie abdominale, h morro ides, hernie hiatale, hernie inguinale, hernie inguinale étranglée, hernie ombilicale, iléus, hypersécrétion salivaire, inconfort abdominal, incontinence fécale, inflammation anale, inflammation gastro-intestinale, langue enflée, langue saburrale, lèvres sèches, maladie parodontale, m l na, mobilité

dentaire, occlusion intestinale, odynophagie, œdème labial, œsophage de Barrett, œsophagite, pancréatite, pancréatite aiguë, paresthésie buccale, perforation intestinale, perte de dents, polype du gros intestin, proctalgie, reflux gastro-œsophagien pathologique, saignement gingival, sensibilité dentaire, spasme œsophagien, sténose œsophagienne, stomatite, ténésme rectal, trouble buccal, trouble dentaire, trouble gastro-intestinal, ulcération de la langue, ulcération labiale, ulcère aphteux, ulcère buccal, ulcère duodénal, hémorragique, ulcère gastrique, ulcère gastrique hémorragique, ulcère gastro-intestinal, vésication de la muqueuse buccale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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

Affections hépatobiliaires :

Anomalie de la fonction hépatique, hépatomégalie, hépatotoxicité, insuffisance hépatique, lésion hépatique médicamenteuse, lésions hépatocellulaires, masse hépatique, stéatose hépatique

Affections du système immunitaire :

Allergie à la piqûre d'arthropode, allergie au produit de contraste, allergie saisonnière, hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse, hypogammaglobulinémie

Infections et infestations :

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

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

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

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

Investigations :

Anomalie dans les analyses de la fonction hépatique, augmentation de l'acide urique sanguin, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatinine phosphokinase, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la glycémie, augmentation de la numération leucocytaire, augmentation de la peptide cérébrale natriurétique, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la protéine C-réactive, augmentation de la température corporelle, augmentation de la thyroxine, augmentation de poids, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation du rapport international normalisé, augmentation du taux de lactate déshydrogénase, augmentation du taux respiratoire, biopsie bronchique, biopsie hépatique, culture de cathéter positive, diminution de la fraction d'éjection, diminution de la numération leucocytaire, diminution de la numération plaquettaire, diminution de la sécrétion de cortisol, diminution du nombre de lymphocytes, diminution du taux de la

thyrotropine, études de conduction nerveuse anormales, murmure cardiaque, présence d'un bruit de galop, scan abdominal anormal, son respiratoire anormal, temps de céphaline activée prolongé, test estérase leucocytaire positif, test positif au virus du papillome humain, test positif pour le staphylocoque

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

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

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

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

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) :

Adénome colique, cancer de la vessie, cancer papillaire de la thyroïde, carcinome pancréatique, carcinome squameux, épanchement pleural malin, hémorragie de la tumeur, lymphome, lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome T périphérique non spécifié, mycosis fongoïde, papillome urétral, syndrome myélodysplasique, tumeur maligne du poumon

Affections du système nerveux :

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

tremblements, trouble cognitif, trouble de l'équilibre, trouble de la mémoire, trouble extrapyramidal, trouble sensoriel, vision tubulaire

Problèmes de produits :

Problème avec le dispositif d'injection, occlusion du dispositif

Affections psychiatriques :

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

Affections du rein et des voies urinaires :

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

Affections des organes de reproduction et du sein :

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Affection pulmonaire, asthme déclenché par l'exercice, atélectasie, augmentation des expectorations, augmentation des sécrétions bronchiques, broncho-pneumopathie chronique obstructive, bronchospasme, cavitation pulmonaire, condensation pulmonaire, congestion des sinus, congestion des voies respiratoires, congestion nasale, détresse respiratoire, douleur pleurétique, douleur trachéale, dysphonie, dyspnée de l'effort, écoulement postnasal, embolie pulmonaire, emphysème, épanchement pleural, épistaxis, érythème pharyngien, éternuement, fibrose pulmonaire, gêne nasale, hémoptysie, hoquet, hyperréactivité bronchique, hypersécrétion des sinus paranasaux, hypertrophie amygdalienne, hyperventilation, hypoxie, inflammation amygdalienne, inflammation des voies respiratoires supérieures, insuffisance respiratoire, insuffisance respiratoire aiguë, irritation de la gorge, kyste des sinus paranasaux, œdème laryngien, œdème pharyngien, œdème pulmonaire, pneumonie par aspiration, pneumonite, pneumothorax, respiration sifflante, rhinite d'origine allergique, rhinorrhée, sécheresse nasale, sécrétion accrue des voies respiratoires supérieures, sensation de constriction du pharynx,

syndrome de toux originant des voies aériennes supérieures, tachypnée, toux d'origine allergique, toux productive, toxicité pulmonaire, trouble amygdalien, trouble des sinus, trouble trachéal

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Actes médicaux et chirurgicaux :

Chirurgie de la cataracte, chirurgie des sinus

Affections vasculaires :

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

Expérience supplémentaire d'essai clinique sur le LH et le LAGCs

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

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

Le traitement prolongé des patients atteints de LH (n = 13) ou de LAGCs (n = 6) a été associé avec des incidences plus élevées de neuropathie périphérique sensorielle (LH : 77 %, LAGCs : 67 %), de neuropathie motrice périphérique (LH : 23 %, LAGCs : 17 %) et d'infections des voies respiratoires supérieures (LH : 62 %, LAGCs : 67 %) en comparaison avec les incidences de ces événements dans les essais cliniques de phase II.

Effets indésirables du médicament après sa mise en marché

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

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite aiguë (y compris les décès). Envisager le diagnostic d'une pancréatite chez les patients présentant une douleur abdominale sévère (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité, y compris les décès (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Infections et infestations : la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) a été signalée chez les patients recevant ADCETRIS (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toxicité pulmonaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Troubles cutanés ou du tissu sous-cutané : nécrolyse épidermique toxique (NET), y compris les décès (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les données *in vitro* indiquent que le monométhyle auristatine E (MMAE) est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4/5. *In vitro*, les données indiquent que le MMAE est aussi un substrat du transporteur d'efflux P-glycoprotéine (P-gp).

Interactions médicament-médicament

Bléomycine : la co-administration de la bléomycine avec ADCETRIS est associée à une toxicité pulmonaire.

Inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp : le MMAE est principalement métabolisé par le CYP3A (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). La co-administration de ADCETRIS et de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a augmenté l'exposition au MMAE d'environ 34 %. Surveiller de près les patients qui reçoivent des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp en concomitance avec ADCETRIS pour l'apparition d'effets indésirables. La co-administration de ADCETRIS avec la rifampine, un inducteur puissant du CYP3A4, a réduit l'exposition au MMAE d'environ 46 %.

La co-administration de ADCETRIS n'a pas influencé l'exposition au midazolam, un substrat du CYP3A4. Le MMAE n'inhibe pas d'autres enzymes CYP à des concentrations cliniques pertinentes (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). On ne s'attend pas à ce que ADCETRIS altère l'exposition aux médicaments qui sont métabolisés par les enzymes CYP3A4.

Interactions médicament-aliment

Le pamplemousse possède une activité inhibitrice vis-à-vis du CYP3A4. Aussi, l'ingestion de pamplemousse durant le traitement par ADCETRIS pourrait-elle augmenter les concentrations plasmatiques du MMAE. Les patients qui prennent ADCETRIS avec du pamplemousse, du jus de pamplemousse, des produits contenant de l'extrait de pamplemousse, de la carambole, de la grenade, des bigarades ou d'autres fruits similaires connus pour inhiber le CYP3A4 devront être surveillés de près pour tout effet indésirable.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction médicament-herbe médicinale n'a été établie.

Interactions médicament-examen de laboratoire

Aucune interaction médicament-examen de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-style de vie

Aucune interaction médicament-style de vie n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Une modification posologique peut être nécessaire dans les situations suivantes (*voir la section Posologie recommandée et modification posologique pour plus de détails*);

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

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de ADCETRIS est indiquée au tableau 13.

Tableau 13 : posologie recommandée de ADCETRIS

Indication	Dose recommandée*	Administration	Fréquence et durée
Lymphome de Hodgkin de stade IV qui n'a jamais été traité auparavant	1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg en association avec AVD	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Administrer (avec la prophylaxie par G-CSF, voir <i>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>) toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 12 doses ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable
Consolidation du traitement du lymphome de Hodgkin	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Commencer le traitement par ADCETRIS dans les 4 à 6 semaines suivant la GACS ou après le rétablissement suite à une GACS. Administrer toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 16 cycles, progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
Lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Administrer toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. En l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable, les patients qui atteignent une maladie stable, ou mieux, devraient continuer ADCETRIS pendant un minimum de 8 cycles et jusqu'à un maximum de 16 cycles. Tout traitement dépassant 16 cycles ne doit être administré qu'avec l'accord du patient et de son professionnel de la santé, après avoir pris en compte les risques associés à un traitement prolongé.
Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique, lymphome T périphérique non spécifié exprimant le CD30 ou de lymphome T angio-immunoblastique exprimant le CD30 non traités auparavant	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg en association avec CHP	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Administrer toutes les 3 semaines pour 6 ou 8 cycles ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique en rechute ou réfractaire	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Administrer toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. En l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable, les patients qui atteignent une maladie stable, ou mieux, devraient continuer ADCETRIS pendant un minimum de 8 cycles et jusqu'à un maximum de 16 cycles. Tout traitement dépassant 16 cycles ne doit être administré qu'avec l'accord du patient et de son professionnel de la santé, après avoir pris en compte les risques associés à un traitement prolongé.

Indication	Dose recommandée*	Administration	Fréquence et durée
Lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Administrer toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

* La dose pour les patients pesant plus de 100 kg doit être calculée sur la base de 100 kg

La dose recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique est présentée dans le tableau 14 (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, insuffisance hépatique*).

Tableau 14 : dose recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique

Dose recommandée	Degré de l'insuffisance	Dose recommandée
Insuffisance rénale		
ADCETRIS + AVD		
1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 2 semaines	Normal Léger (ClCr > 50 à 80 mL/min) Modéré (ClCr = 30 à 50 mL/min)	1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 2 semaines
	Sévère (ClCr < à 30 mL/min)	Éviter d'utiliser (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>)
ADCETRIS en monothérapie ou ADCETRIS + CHP		
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines	Normal Léger (ClCr > 50 à 80 mL/min) Modéré (ClCr = 30 à 50 mL/min)	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines
	Sévère (ClCr < à 30 mL/min)	Éviter d'utiliser (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>)
Insuffisance hépatique		
ADCETRIS + AVD		
1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg*, toutes les 2 semaines	Normal	1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 2 semaines
	Léger (Child-Pugh A)	0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg* toutes les 2 semaines
	Modéré (Child-Pugh B) Sévère (Child-Pugh C)	Éviter d'utiliser (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>)
ADCETRIS en monothérapie ou ADCETRIS + CHP		
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines	Normal	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines
	Léger (Child-Pugh A)	1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg*

		toutes les 3 semaines
	Modéré (Child-Pugh B) Sévère (Child-Pugh C)	Éviter d'utiliser (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>)

* La dose pour les patients pesant plus de 100 kg doit être calculée sur la base de 100 kg
ClCr : clairance de la créatinine

Les modifications posologiques recommandées pour les patients atteints de neuropathie périphérique, de neutropénie ou de thrombocytopénie sont présentées dans le tableau 15.

Tableau 15 : modifications posologiques pour la neuropathie périphérique, la neutropénie et la thrombocytopénie

Dose recommandée de ADCETRIS	Gravité	Modification de la dose
Neuropathie périphérique		
ADCETRIS + AVD		
1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg*, toutes les 2 semaines	Grade II	Réduire la dose de ADCETRIS à 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg* toutes les 2 semaines.
	Grade III	Suspendre la dose de ADCETRIS jusqu'à amélioration aux valeurs de grade II ou inférieur, puis Réduire la dose de ADCETRIS à 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg* toutes les 2 semaines pour la durée restante du traitement. Si la dose est déjà à 0,9 mg/kg, envisager l'arrêt de ADCETRIS.
	Grade IV	Suspendre la dose de ADCETRIS.
ADCETRIS + CHP		
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines	Grade II	Neuropathie sensorielle : continuer le traitement avec la dose de même niveau. Neuropathie motrice : réduire la dose à 1,2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.
	Grade III	Neuropathie sensorielle : réduire la dose à 1,2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines. Neuropathie motrice : arrêter la prise de la dose.
	Grade IV	Neuropathie sensorielle : arrêter la prise de la dose. Neuropathie motrice : arrêter la prise de la dose.
ADCETRIS en monothérapie		
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines	Nouvelle ou s'aggravant, grade II ou III	Suspendre la dose jusqu'à amélioration aux valeurs de référence ou grade I, puis Réduire la dose de ADCETRIS à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 3 semaines pour la durée restante du traitement.
	Grade IV	Suspendre la dose de ADCETRIS.

Neutropénie		
ADCETRIS + AVD		
1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg*, toutes les 2 semaines	Grade III ou IV	Continuer la prophylaxie par facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF).
	Récurrente de grade IV malgré la prophylaxie par G-CSF	Envisager un arrêt de ADCETRIS ou une réduction de dose à 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg* toutes les 2 semaines.
ADCETRIS + CHP		
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines	Grade III ou IV	Administrer une prophylaxie par G-CSF pour les cycles subséquents pour les patients ne recevant pas de prophylaxie primaire par G-CSF.
	Récurrente de grade IV malgré la prophylaxie par G-CSF	Envisager un arrêt de ADCETRIS ou une réduction de dose à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 3 semaines.
ADCETRIS en monothérapie		
1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg* toutes les 3 semaines	Grade III ou IV	Suspendre la dose de ADCETRIS jusqu'à amélioration aux valeurs de grade II ou inférieur. Envisager une prophylaxie par G-CSF pour les cycles subséquents.
	Récurrente de grade IV malgré la prophylaxie par G-CSF	Envisager un arrêt de ADCETRIS ou une réduction de dose à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* toutes les 3 semaines jusqu'à amélioration aux valeurs de grade II ou inférieur pour la durée restante du traitement.
Thrombocytopénie		
Toutes doses confondues	Grade III ou IV	Surveiller étroitement et envisager des transfusions plaquettaires ou un retard de prise de la dose.

* La dose pour les patients pesant plus de 100 kg doit être calculée sur la base de 100 kg

Le produit ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.

Dose oubliée

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

Administration

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

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

Reconstitution :

- Calculer la dose (mg) et déterminer le nombre de flacons de ADCETRIS de 50 mg nécessaires. La dose pour des patients pesant plus de 100 kg doit être calculée sur la base de 100 kg.
- Reconstituer chaque flacon de 50 mg de ADCETRIS avec 10,5 mL d'eau stérile pour injection, USP, pour obtenir une solution à usage unique contenant 5 mg/mL de brentuximab védotine.
- Diriger le jet vers la paroi du flacon et non directement sur le pain ou la poudre.
- Pour dissoudre le produit, exercer des mouvements de rotation délicats. **NE PAS SECOUER.**
- Examiner la solution reconstituée pour déceler la présence de particules ou de décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore et sans particules visibles.
- Après la reconstitution, diluer immédiatement la solution dans la poche de perfusion ou la conserver entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) et l'utiliser dans les 24 heures après reconstitution. **NE PAS CONGELER.** Jeter le volume non utilisé.

Dilution :

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

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

SURDOSAGE

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

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

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

Pharmacodynamie

Électrocardiographie

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

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du brentuximab védotine, administré en monothérapie, a été évaluée dans les essais de phase I et dans une analyse pharmacocinétique de population portant sur les données de 314 patients atteints de LH. La pharmacocinétique de trois analytes a été déterminée : le

CAM, le MMAE et les anticorps totaux. Les anticorps totaux avaient la plus grande exposition et un profil pharmacocinétique similaire à celui du CAM. Les données pharmacocinétiques du CAM et du MMAE sont résumées dans le tableau 16.

Tableau 16 : paramètres pharmacocinétiques pour le CAM et le MMAE

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

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

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

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

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

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

Chez l'humain, le volume moyen de distribution du CAM à l'état d'équilibre était d'environ 6 à 10 L. Le volume de distribution apparent typique pour le MMAE, estimé en se basant sur le modèle PC de la population, s'élevait à 44 L. La distribution du MMAE dans l'organisme humain est inconnue. Chez le rat, le MMAE s'est rapidement propagé dans le corps (*voir Pharmacocinétique non clinique*).

Métabolisme :

Les données *in vivo* chez l'animal et chez l'homme semblent indiquer que seule une petite fraction du MMAE libéré du brentuximab védotine est métabolisée. Les données *in vitro* indiquent que le métabolisme du MMAE résulte principalement de l'oxydation par le CYP3A4/5. Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains montrent que le MMAE inhibe le CYP3A4/5, mais pas d'autres isoformes CYP. Le MMAE n'a pas eu d'effet inducteur sur les principaux enzymes CYP450 dans des cultures primaires d'hépatocytes humains.

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

Élimination :

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

Pharmacocinétique dans la polythérapie

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

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

Populations particulières et états pathologiques :

Sexe : En se basant sur l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe ne joue pas un rôle déterminant dans la pharmacocinétique du brentuximab védotine.

Patients pédiatriques : La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Patients gériatriques : La pharmacocinétique de population de ADCETRIS a été examinée à partir de plusieurs études, y compris à partir de données provenant de 380 patients (plage des âges allant jusqu'à 87 ans). L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique a été étudiée et ne s'est pas avérée être une covariable importante.

Insuffisance hépatique : Le foie est une voie d'excrétion du MMAE. Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab védotine et du MMAE après l'administration de 1,2 mg/kg de ADCETRIS à des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A; n = 1), modérée (Child-Pugh B; n = 5) et grave (Child-Pugh C; n = 1). En comparaison avec les patients ayant une fonction hépatique normale, l'exposition au MMAE a été multipliée par environ 2,3 chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Le rein est une voie d'excrétion du MMAE. Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab védotine et du MMAE après l'administration de 1,2 mg/kg de ADCETRIS à des patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 4), modérée (n = 3) et grave (n = 3). En comparaison avec les patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition au MMAE a été multipliée par environ 1,9 chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

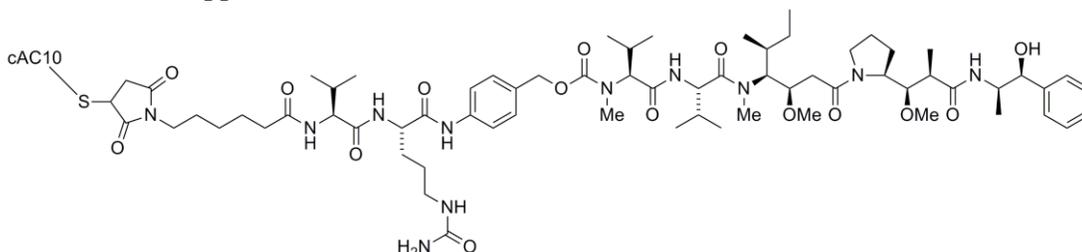
Nom propre : brentuximab védotine

Nom chimique : cAC10, IgG₁ chimère liée de façon covalente au vcMMAE

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆₈₆₀H₁₀₅₃₂N₁₇₄₀O₂₁₆₈S₄₀

Masse moyenne : 153 352 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

Rapport molaire (RM) moyen médicament-anticorps : 4

Caractéristiques du produit

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

ESSAIS CLINIQUES

Lymphome de Hodgkin (LH)

Essai clinique randomisé sur le LH de stade III ou IV qui n'a jamais été traité auparavant (étude 5 : ECHELON-1)

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie des essais

L'efficacité de ADCETRIS en association avec AVD pour le traitement de patients atteints d'un HL de stade III ou IV qui n'a jamais été traité auparavant, a été évaluée au cours d'un essai randomisé, ouvert, à 2 volets et multicentrique. Sur un total de 1 334 patients, 664 patients ont été répartis de façon aléatoire dans le traitement par ADCETRIS + doxorubicine (A), vinblastine (V) et dacarbazine (D) [ADCETRIS + AVD]; et 670 patients ont été répartis de façon aléatoire dans le traitement par A + bléomycine (B) + V + D [ABVD]. Les patients du volet ADCETRIS + AVD ont été traités avec 1,2 mg/kg de ADCETRIS administré par voie intraveineuse sur 30 minutes, toutes les 2 semaines, jusqu'à un maximum de 12 doses + AVD. Les patients du volet ABVD ont été traités toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 12 doses de ABVD. Le critère principal était la survie sans progression modifiée (SSP modifiée) déterminée par un centre d'examen indépendant (CEI). Un événement de SSP modifiée est défini comme étant une progression de la maladie, un décès ou l'administration d'un traitement anticancéreux supplémentaire pour les patients qui ne sont pas en rémission complète (RC) après la fin du traitement. Le critère secondaire clé était la survie globale (SG), mais les données de survie globale se sont avérées immatures au moment de l'analyse finale de la SSP modifiée et n'ont pas été communiquées.

Au moment du diagnostic, les patients présentaient une maladie de stade III (36 %) ou IV (64 %) et 62 % avaient une atteinte extraganglionnaire. La plupart des patients était de sexe masculin (58 %) et blancs (84 %). L'âge médian était de 36 ans (plage, 18 à 83); 122 patients (9 %) étaient âgés de 65 ans et plus.

Tableau 17 : résumé des caractéristiques de référence des patients et des pathologies dans l'étude 5 (ECHELON-1)

	ADCETRIS + AVD N = 664	ABVD N = 670
Âge, année		
médiane (plage)	35 (18-82)	37 (18-83)
≥ 65, n (%)	60 (9)	62 (9)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	259 (39)	262 (39)
2	28 (4)	26 (4)
Données manquantes	1	4
Stade du LH au moment du diagnostic initial, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Sans objet	1 (< 1)	1 (< 1)
Données manquantes	0	2
Atteinte extraganglionnaire au moment du diagnostic, n (%)	411 (62)	416 (62)
Facteurs de risque selon l'IPFP, n (%)		

0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Atteinte de la moelle osseuse au moment du diagnostic ou de l'entrée dans l'étude	147 (22)	151 (23)
Symptômes B	399 (60)	381 (57)

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité pour l'étude 1 sont résumés dans le tableau 18. L'étude 5 (ECHELON-1) a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP modifiée évaluée par le centre d'examen indépendant (CEI) avec une réduction de 23 % du risque d'événements de SSP modifiée dans le volet ADCETRIS + AVD en comparaison avec le volet ABVD (valeur $p = 0,035$). La SSP modifiée médiane déterminée par le CEI n'a été atteinte dans aucun des volets de traitement. Le taux de SSP modifiée à 2 ans était de 82,1 % (IC à 95 % : 78,8 à 85) dans le volet ADCETRIS + AVD en comparaison à 77,2 % dans le volet ABVD (IC à 95 % : 73,7 à 80,4). Pour les patients dont la maladie était au stade IV, l'amélioration de la SSP modifiée, évaluée par le CEI a démontré une réduction de 29 % du risque d'événements de SSP modifiée dans le volet ADCETRIS + AVD en comparaison avec le volet ABVD. La SSP modifiée médiane déterminée par le CEI n'a été atteinte dans aucun des volets de traitement. Le taux de SSP modifiée à 2 ans était de 82 % (IC à 95 % : 77,8 à 85,5) dans le volet ADCETRIS + AVD en comparaison à 75,3 % dans le volet ABVD (IC à 95 % : 70,6 à 79,3).

Tableau 3 : résultats de l'efficacité selon le CEI chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin de stade III ou IV qui n'a jamais été traité auparavant (étude 5 : ECHELON-1)

	Population globale			Patients atteints de LH de stade IV		
	ADCETRIS + AVD N = 664	ABVD N = 670	Rapport des risques instantanés stratifié ² et valeur p^3	ADCETRIS + AVD N = 425	ABVD N = 421	Rapport des risques instantanés non stratifié
SSP modifiée ¹ Nombre d'événements (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (IC à 95 % [0,60, 0,98]) valeur $p = 0,035$	77 (18)	102 (24)	0,71 (IC à 95 % [0,53, 0,96])
Médiane (mois) (IC à 95 %)	NE*	NE*		NE*	NE*	

1 Au moment de l'analyse, la durée médiane du suivi pour les deux volets était de 24,6 mois

2 Le rapport des risques instantanés (ADCETRIS + AVD/ABVD) et les intervalles de confiance à 95 % se basent sur un modèle de régression des risques proportionnels stratifié de Cox avec des facteurs de stratification par région et le nombre de facteurs de risque selon l'International Prognostic Factor Project (IPFP) à la référence et avec le traitement en tant que variable explicative dans le modèle. Le rapport des risques instantanés < 1 favorise le volet ADCETRIS + AVD.

3 La valeur p est obtenue par un test du log-rank stratifié avec des facteurs de stratification (IPFP) par groupe et par région; $\alpha = 0,05$.

*NE = Non estimable

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

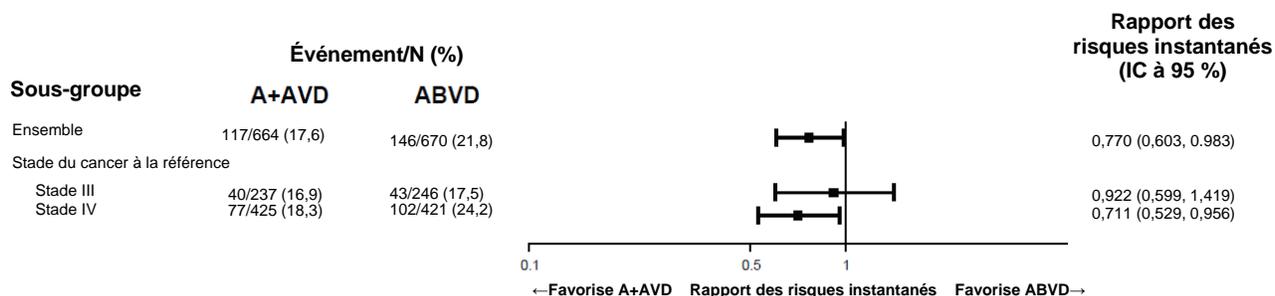
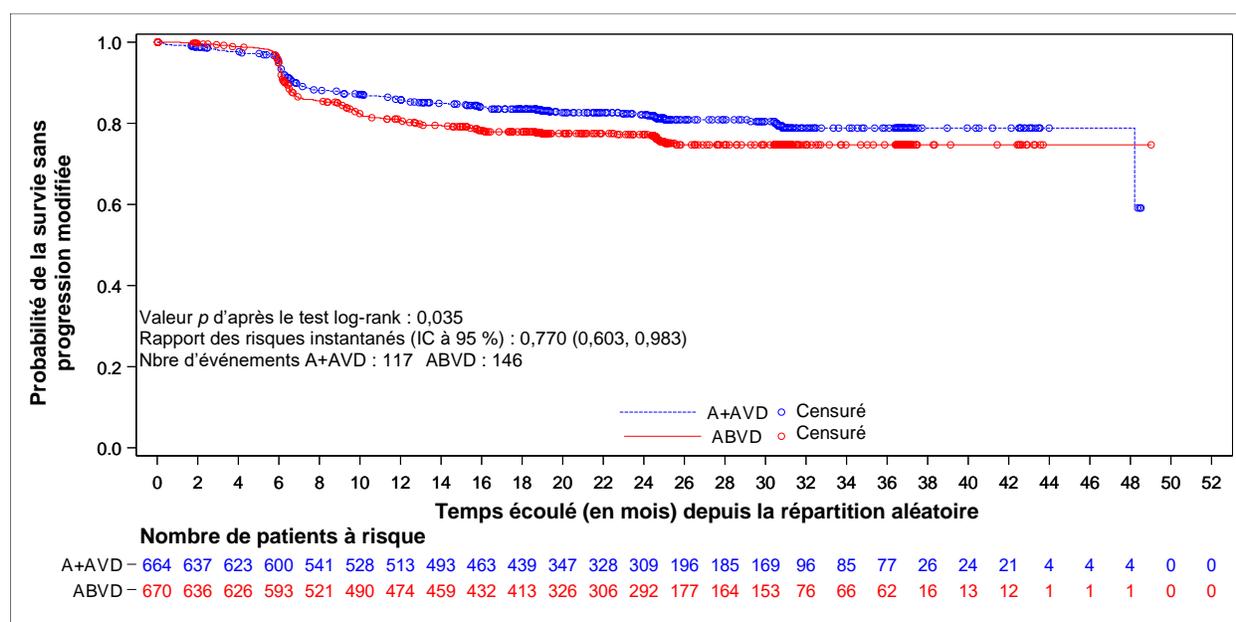


Figure 2 : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la maladie évaluée par le centre d'examen indépendant (étude 5 : ECHELON-1)



Essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé par placebo, de consolidation pour le LH (étude 3 : AETHERA)

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie des essais

L'efficacité de ADCETRIS chez les patients atteints de LH présentant un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après une GACS a été étudiée dans un essai de phase III à répartition aléatoire, en double insu contrôlé par placebo. Trois cent vingt-neuf (329) patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1/1 pour recevoir soit le placebo soit ADCETRIS 1,8 mg/kg administré par voie intraveineuse sur 30 minutes, toutes les 3 semaines, pendant un

maximum de 16 cycles, en commençant 30 à 45 jours après la GACS. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la réponse après le traitement de première ligne et par rapport au plus récent traitement de sauvetage pris avant la GACS. Les patients dans le volet placebo montrant une progression de la maladie (PM) pouvaient, selon le jugement de l'investigateur, recevoir ADCETRIS dans le cadre d'un essai distinct. Le critère principal était la survie sans progression (SSP) déterminée par le centre d'examen indépendant. Les évaluations cliniques du lymphome ont été effectuées à chaque cycle durant le traitement, tous les 3 mois durant le suivi jusqu'au 24^e mois, puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt de l'étude.

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

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

Tableau 19 : résumé des caractéristiques de référence des patients et des pathologies dans l'étude 3 (AETHERA)

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

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

^b Réfractaire ou en rechute à la fin du traitement de première ligne par chimiothérapie conventionnelle ou par une combinaison de traitements.

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

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 20. La survie sans progression (SSP) a été calculée à partir de la répartition aléatoire jusqu'à la date de la progression de la maladie ou du décès (toutes causes confondues). La durée médiane de suivi de la SSP à partir de la répartition aléatoire était de 22 mois (plage, 0 à 49). L'étude 3 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par les centres d'examen indépendants (CEI) et une augmentation de la SSP médiane dans le volet ADCETRIS par rapport au volet placebo.

Une analyse provisoire de la survie globale menée après une observation de 30 mois (plage, 0 à 50) a démontré que 53 des patients (16 %) étaient décédés : 28 patients sur 165 (17 %) dans le volet ADCETRIS contre 25 patients sur 164 (15 %) dans le volet placebo. L'interprétation des données provisoires de la survie globale est limitée par le petit nombre d'événements observés durant la période relativement courte de suivi et le taux élevé de changement vers ADCETRIS dans le volet placebo (72 des 136 patients qui ont reçu un traitement subséquent).

Tableau 20 : résultats de l'efficacité chez les patients recevant un traitement de consolidation pour le LH (étude 3 : AETHERA)

Survie sans progression de la maladie selon CEI	ADCETRIS N = 165	Placebo N = 164
Nombre d'événements (%)	60 (36)	75 (46)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	42,9 ^a (30,4; 42,9 ^a)	24,1 (11,5; NE ^b)
Rapport des risques instantanés stratifié ^c (IC à 95 %)	0,57 (0,40; 0,81)	
Test du log-rank stratifié, valeur <i>p</i> ^d	0,001	

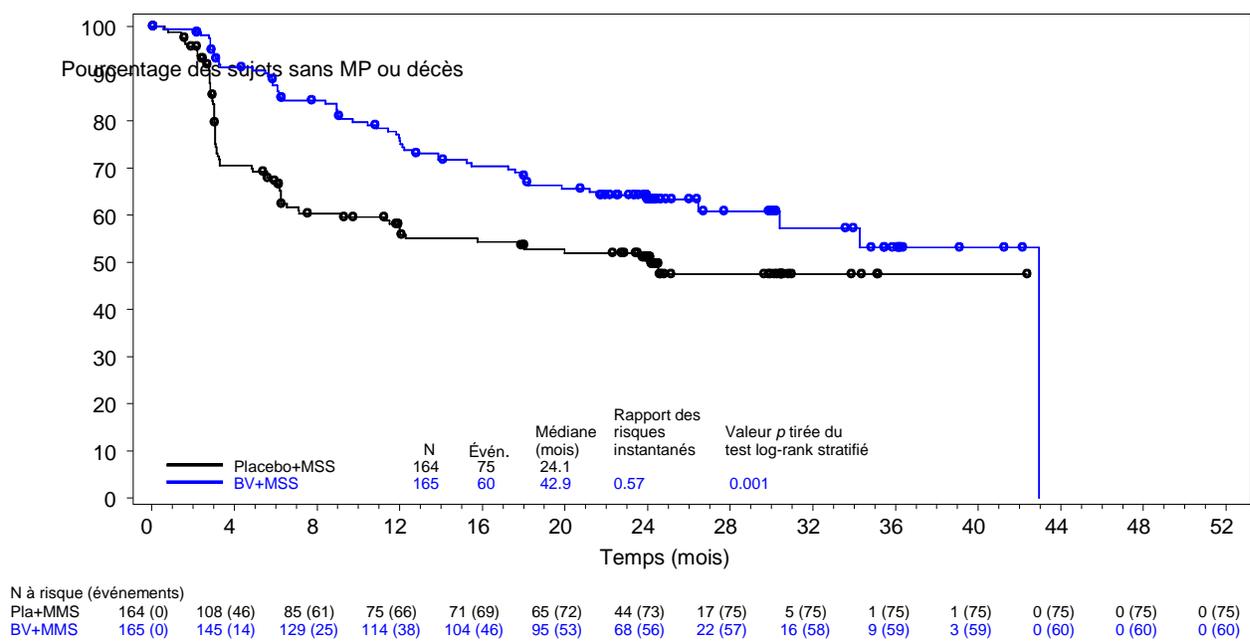
^a Estimations non fiables

^b NE = Non estimable

^c Comparaison de ADCETRIS au placebo. RRI < 1 d'après le modèle des risques proportionnels stratifié de Cox ajusté en fonction de l'état du LH suivant le traitement de première ligne et la meilleure réponse clinique au plus récent traitement de sauvetage pris avant la GSCA

^d Calculée selon les facteurs de stratification (voir remarque c)

Figure 3 : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la maladie évaluée par les centres d'examen indépendant (étude 3 : AETHERA)



BV : brentuximab védotine; MSS : meilleurs soins de soutien

Des analyses exploratoires post-hoc ont été effectuées afin d'évaluer l'association éventuelle entre le nombre de facteurs de risque présents à la référence et la survie sans progression (SSP). Dans les analyses des SSP par CEI stratifiées par le nombre de facteurs de risque présents à la référence, la proportion de patients présentant des facteurs de risque ≥ 2 et une progression de la maladie ou qui sont décédés était de 36,1 % (52 sur 144) dans le volet ADCETRIS et de 50 %

(68 sur 136) dans le volet placebo. Les proportions correspondantes pour les patients ayant un facteur de risque de 1 étaient de 42,9 % (9 sur 21) dans le volet ADCETRIS et de 28,6 % (8 sur 28) dans le volet placebo. Ces résultats doivent être interprétés avec circonspection étant donné les limitations inhérentes associées à l'analyse post-hoc exploratoire de sous-groupe.

Essai clinique de phase II sur le LH en rechute ou réfractaire (étude 1)

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie des essais

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

Tableau 21 : résumé des caractéristiques de référence des patients et des pathologies dans l'étude 1

	LH
Caractéristiques des patients	N = 102
Âge médian, années (plage)	31 ans (15 à 77 ans)
Sexe (M/F)	48 M (47 %)/54 F (53 %)
Indice fonctionnel ECOG	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
GACS précédente	102 (100 %)
Protocoles de chimiothérapie antérieurs (plage)	3,5 (1 à 13)
Caractéristiques des pathologies	
En rechute	59 (58 %)
Réfractaires au traitement de première ligne ^a	72 (71 %)
Réfractaires au plus récent traitement	43 (42 %)
Symptômes B à la référence	35 (33 %)
Stade III au moment du diagnostic	27 (26 %)
Stade IV au moment du diagnostic	20 (20 %)

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

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité de l'étude 1 sont présentés dans le tableau 22. La durée de la réponse est calculée à partir de la date de la première réponse jusqu'à la date de la progression de la maladie ou la date limite de collecte des données.

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

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

* Non estimable

+ Le suivi était en cours au moment de la soumission des données.

Retraitement avec ADCETRIS

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

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

Lymphome T

Essai de phase III à répartition aléatoire, en double insu, chez les patients atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), d'un lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) exprimant le CD30 ou d'un lymphome T angioimmunoblastique (LTAI) exprimant le CD30, qui n'a pas été traité auparavant (étude 6 : ECHELON-2)

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie des essais

L'efficacité d'ADCETRIS en association avec CHP pour le traitement des patients atteints d'un LTP exprimant le CD30, qui n'avait jamais été traité auparavant, a été évaluée dans un essai multicentrique, à répartition aléatoire, en double insu, à double placebo et contrôlé par témoin

actif. L'essai comprenait des patients chez qui CD30 s'exprimait dans ≥ 10 % des cellules néoplasiques, selon un dosage immunohistochimique utilisant l'anticorps Ber-H2. Le recrutement était basé sur les résultats de l'évaluation locale du niveau d'expression du CD30 par des laboratoires accrédités utilisant des méthodes d'essai validées et a ensuite été confirmée par un dosage central (Ventana anti-CD30[Ber-H2]). Pour les personnes atteintes d'un lymphome anaplasique à grandes cellules ALK positif (LAGC ALK+), un index pronostique international [IPI] ≥ 2 était requis. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le type histologique (LAGC ALK positif contre tous les autres) et selon le score IPI (0-1 contre 2-3 contre 4-5).

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

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

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

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

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

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité de l'étude 6 sont présentés dans le

Tableau . Les courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) sont présentées à la figure 4 et à la figure 5, respectivement.

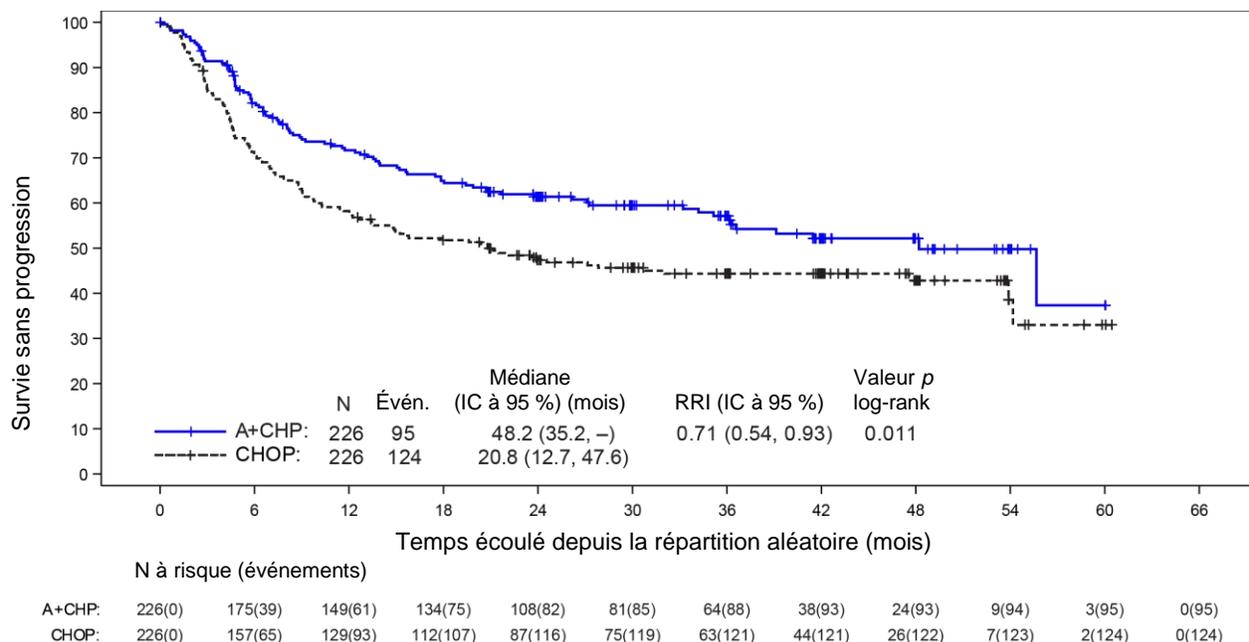
Tableau 23 : résultats d'efficacité chez les patients atteints de LTP exprimant le CD30 (étude 6 : ECHELON-2)

Résultats déterminés par le CEI ^a	ADCETRIS + CHP N = 226	CHOP N = 226
SSP		
Nombre d'événements, n (%)	95 (42)	124 (55)
SSP médiane, en mois (IC à 95 %)	48,2 (35,2, NE)	20,8 (12,7, 47,6)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b	0,71 (0,54, 0,93)	
Valeur <i>p</i> ^c	0,011	
Survie globale^d		
Nombre de décès, n (%)	51 (23)	73 (32)
SG médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (NE, NE)	NE (54,2, NE)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b	0,66 (0,46, 0,95)	
Valeur <i>p</i> ^c	0,024	

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

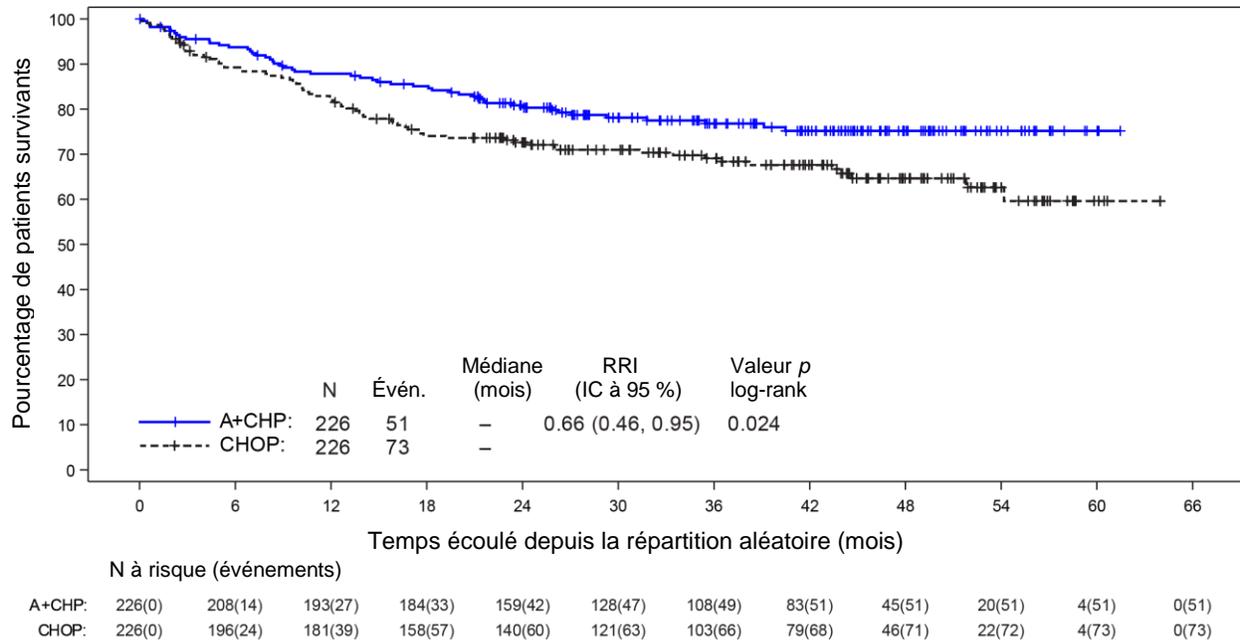
- a Les critères cliniques de l'efficacité ont été testés au niveau alpha bilatéral de 0,05 par ordre hiérarchique, comme suit : SSP dans le groupe ITT, SSP dans le sous-groupe du LAGCs, taux de rémission complète, survie globale et taux de réponse objective dans le groupe ITT.
- b Le rapport des risques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

Figure 4 : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CEI (étude 6 : ECHELON-2)



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

Figure 5 : survie globale (étude 6 : ECHELON-2)



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

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

Essai clinique de phase II sur le LAGCs en rechute/réfractaire (étude 2)

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie des essais

L'efficacité de ADCETRIS chez les patients atteints d'un LAGCs, en rechute ou réfractaire, a été évaluée dans un essai ouvert, à volet unique et multicentrique. Cet essai incluait des patients atteints d'un LAGCs qui avait rechuté ou était réfractaire après une thérapie antérieure.

Cinquante-huit patients ont été traités avec 1,8 mg/kg de ADCETRIS, administré pendant 30 minutes toutes les 3 semaines par voie intraveineuse, pendant un maximum de 16 cycles. Un centre d'examen indépendant a effectué les évaluations d'efficacité; celles-ci comprenaient des mesures cliniques et radiographiques du taux de réponse globale (TRG = rémission complète [RC] + rémission partielle [RP]) et de la durée de la réponse. Les mesures radiographiques incluaient une tomодensitométrie (TDM) et une tomographie par émission de positrons (TEP) telles que définies dans les critères de réponses révisés de 2007 pour le lymphome malin.

Tableau 24 : résumé des caractéristiques de référence des patients et des pathologies dans l'étude 2

	LAGCs
Caractéristiques des patients	N = 58
Âge médian, années (plage)	52 ans (14 à 76 ans)
Sexe (M/F)	33 M (57 %)/25 F (43 %)
Indice fonctionnel ECOG	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
GACS précédente	15 (26 %)
Protocoles de chimiothérapie antérieurs (plage)	2 (1 à 6)
Caractéristiques des pathologies	
En rechute	29 (50 %)
Réfractaires primaires au traitement de première ligne ^a	36 (62 %)
Réfractaires au plus récent traitement	29 (50 %)
ALK ^b négatif	42 (72 %)
Symptômes B à la référence	17 (29 %)
Stade III au moment du diagnostic	8 (14 %)
Stade IV au moment du diagnostic	21 (36 %)

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

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

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité de l'étude 2 sont présentés dans le tableau 25. La durée de la réponse est calculée à partir de la date de la première réponse jusqu'à la date de la progression de la maladie ou la date limite de collecte des données.

Tableau 25 : résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (étude 2)

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

* Non estimable

+ Le suivi était en cours au moment de la soumission des données.

Retraitement avec ADCETRIS

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

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

Essai de phase III randomisé sur le lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 (étude 4 : ALCANZA)

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie des essais

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

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

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

Tableau 26 : résumé des caractéristiques de référence des patients et des pathologies dans l'étude 4 (ALCANZA)

	ADCETRIS N = 64	Choix du médecin^a N = 64
Caractéristiques des patients		
Âge médian, années (plage)	62 ans (22 à 83)	59 ans (22 à 83)
Sexe (M/F)	33 M (52 %)/31 F (48 %)	37 M (58 %)/27 F (42 %)
Indice fonctionnel ECOG		
0	43 (67 %)	46 (72 %)
1	18 (28 %)	16 (25 %)
2 ^a	3 (5 %)	2 (3 %)
Nombre médian de traitements antérieurs (plage)		
Tous traitements confondus	4 (0 à 13)	3,5 (1 à 15)
Traitement axé sur la peau	1 (0 à 6)	1 (0 à 9)
Traitement systémique	2 (0 à 11)	2 (1 à 8)
Caractéristiques des pathologies		
MF	N = 48	N = 49
Précoce (stade IA-IIA)	15 (31 %)	18 (37 %)
Avancé (stade IIB-IVB) ^b	32 (67 %)	30 (61 %)
LAGCpc	N = 16	N = 15
Peau uniquement	9 (56 %)	11 (73 %)
Pathologie extracutanée	7 (44 %)	4 (27 %)

^a Choix du médecin : soit le méthotrexate soit le bexarotène

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

Résultats de l'étude

L'efficacité a été établie en fonction de la proportion de patients obtenant une réponse objective (RC + RP) qui dure au moins 4 mois (TRG4). Le taux de réponse globale 4 (TRG4) a été déterminé par un centre d'examen indépendant (CEI) à l'aide d'un score de réponse globale (SRG) comprenant des évaluations cutanées effectuées par des investigateurs connaissant la nature du traitement administré et obtenues par le score mSWAT (modified severity-weighted assessment tool), une évaluation radiographique nodale et viscérale effectuée par le CEI, et une détection des cellules de Sézary circulantes (patients atteints de MF uniquement) effectuée par le laboratoire central. Les mesures supplémentaires des résultats d'efficacité incluaient une proportion de patients obtenant une réponse complète (RC) selon le CEI et une survie sans progression (SSP) de la maladie selon le CEI.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 27 ci-dessous et les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la maladie évaluée par le CEI sont illustrées à la figure 8.

Tableau 27 : résultats de l'efficacité chez les patients atteints d'un mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 ou d'un LAGCpc précédemment traité (étude 4 : ALCANZA)

	ADCETRIS N = 64	Choix du médecin ^a N = 64
TRG4^b		
Pour cent (IC à 95 %)	56,3 (44,1, 68,4)	12,5 (4,4, 20,6)
Valeur p^d	< 0,001	
TRG	67,2 (55,7, 78,7)	20,3 (10,5, 30,2)
RC		
Pour cent (95% IC)	15,6 (7,8, 26,9)	1,6 (0, 8,4)
Valeur p^{c,d}	0,0066	
RP	51,6 (39,3, 63,8)	18,8 (9,2, 28,3)
SSP		
Nombre d'événements (%)	36 (56,3)	50 (78,1)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	16,7 (14,9, 22,8)	3,5 (2,4, 4,6)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,27 (0,17, 0,43)	
Test du log-rank stratifié, valeur p ^{c,d}	p < 0,001	

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RP = réponse partielle

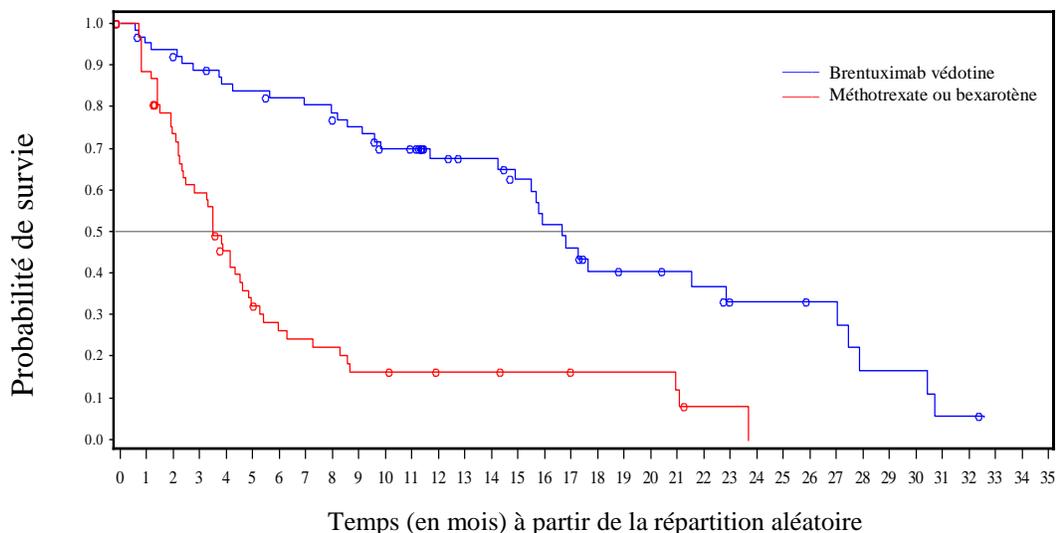
^a Choix du médecin : soit le méthotrexate soit le bexarotène

^b TRG4 est défini comme la proportion de patients obtenant une réponse objective (RC + RP) qui dure au moins 4 mois.

^c Le test de la différence du traitement a été stratifié selon le diagnostic de référence (MF ou LAGCpc).

^d Ajusté pour la multiplicité à l'aide de la procédure de Holm pondérée

Figure 6 : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la maladie (étude 4 : ALCANZA)



Nombre de patients à risque

Brentuximab védotine	64	59	58	54	51	50	48	47	46	43	38	38	29	27	27	23	19	17	13	12	12	11	10	8	7	7	7	6	3	3	3	1	1
Méthotrexate ou bexarotène	64	54	42	34	24	17	13	12	11	8	8	7	7	6	6	5	5	5	4	4	4	3	1	1									

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique clinique

La pharmacocinétique sérique du CAM après l'administration d'une dose intraveineuse de brentuximab védotine chez les patients atteints de malignités hématologiques CD30+ était similaire à celle des autres anticorps. Les concentrations maximales ont généralement été atteintes à la fin de la perfusion. Une baisse multiexponentielle des concentrations sériques du CAM a été observée avec une demi-vie terminale d'environ 4 à 6 jours pour une dose de 1,8 mg/kg. Les effets des expositions étaient à peu près proportionnels aux doses. Après l'administration de doses multiples de brentuximab védotine, l'état d'équilibre a été atteint au bout de 21 jours, ce qui correspond à la demi-vie terminale estimée. Une accumulation minimale, voire nulle, a été observée après l'administration de doses multiples toutes les 3 semaines.

La pharmacocinétique plasmatique du MMAE après l'administration d'une dose intraveineuse de brentuximab védotine chez les patients atteints de malignités hématologiques CD30+ a semblé être limitée par la formation de ce dernier. Les concentrations maximales ont généralement été atteintes 2 jours après l'administration de la dose de 1,8 mg/kg et la concentration de MMAE a décliné avec une demi-vie terminale apparente d'environ 4 jours. Les effets des expositions étaient à peu près proportionnels aux doses. Après plusieurs doses, l'ASC_{0-21j} et la C_{max} du MMAE ont diminué.

Après l'injection intraveineuse d'une dose de brentuximab védotine (1,2 à 2,7 mg/kg), le volume de distribution à l'état d'équilibre pour le CAM était d'environ 6 à 10 L, indiquant que le CAM s'était principalement limité à l'espace vasculaire. En se basant sur le modèle pharmacocinétique de la population, le volume apparent typique de distribution du MMAE était de 44 L.

Pharmacocinétique non clinique

Chez le rat, le MMAE s'est rapidement et largement propagé. Les tissus montrant des concentrations de MMAE 10 fois supérieures à celles du plasma incluent (rapport ASC) : glande pituitaire antérieure (111), moelle osseuse (52), glande pituitaire postérieure (48), thyroïde (41), intestin grêle (40), thymus (39), rate (36), poumon (33), ganglion lymphatique (31), cæcum (27), tractus uvéal de l'œil (25), gros intestin (21), glande salivaire (21), plexus choroïde (20), cortex rénal (20), substance médullaire rénale (19), glande surrénale (18), cœur (17), tissu adipeux brun (14), glande de Harder (14), vessie urinaire (13), estomac (12), foie (12) et pancréas (12). Les concentrations de MMAE dans le cerveau et la moelle épinière se trouvaient en dessous du seuil de quantification. La demi-vie du MMAE dans le thymus (3 jours), les glandes pituitaires (0,7 à 1 j) et dans le tractus uvéal de l'œil (24 j) était plus longue que la demi-vie dans le plasma (0,7 j).

Les métabolites actifs du MMAE, présents à des concentrations inférieures à 10 % du MMAE, ont été mesurés dans les excréments du rat et de l'homme. Les concentrations en circulation et la signification clinique de ces métabolites sont inconnues.

Pharmacologie non clinique

Le programme pharmacologique non clinique de ADCETRIS a évalué l'innocuité, la pharmacocinétique, la toxicologie et l'aptitude du brentuximab védotine à tuer les cellules CD30+ *in vitro* et *in vivo* ainsi que sa capacité à inhiber la progression des tumeurs dans des modèles murins de cancer expérimental.

Pharmacodynamique primaire

Les données non cliniques semblent indiquer que l'activité anticancéreuse de ADCETRIS résulte de la liaison du CAM aux cellules exprimant le CD30 suivie de l'internalisation du complexe CAM-CD30 et de la libération par clivage protéolytique du MMAE. La liaison du MMAE à la tubuline perturbe le réseau des microtubules à l'intérieur de la cellule, entraînant un arrêt du cycle cellulaire et la mort des cellules par apoptose. La libération du MMAE par des mécanismes indépendants du CD30 et les contributions au mode d'action d'autres fonctions associées à l'anticorps n'ont pas été exclues.

In vitro

L'effet pharmacodynamique primaire du brentuximab védotine, la mort cellulaire, résulte d'un procédé à plusieurs étapes : la liaison CD30, l'internalisation, la circulation vers les lysosomes, la libération du MMAE, la liaison à la tubuline, l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Le brentuximab védotine se lie aux cellules CD30+ (lignée cellulaire LAGC, Karpas 299) à une constante de dissociation (KD) d'environ 2 nM. La localisation sur la surface de la cellule et la localisation intracellulaire du CAM ont été démontrées par microscopie à fluorescence après la liaison aux cellules CD30+ (lignée cellulaire LH, L540cy). Au bout de 4 heures d'incubation à 37 °C, le CAM était détecté à l'intérieur des cellules et colocalisé avec les lysosomes intracellulaires indiquant une internalisation et une circulation des lysosomes. Le monométhyle auristatine E a été libéré du brentuximab védotine de façon intracellulaire pour les lignées cellulaires humaines LH CD30+ (L540cy et L428) et LAGCs (Karpas 299). *In vitro*, le MMAE libre a inhibé la polymérisation des microtubules et les cellules tumorales (cellules de tumeur carcinomateuse CD30+ de la lignée carcino-embryonnaire TERA-2) traitées avec le MMAE ou le brentuximab védotine ont affiché une morphologie arrondie et un réseau de microtubules perturbé. *In vitro*, le cycle cellulaire a été arrêté dans la phase G2/M par le brentuximab védotine d'une manière dépendante de l'antigène.

Les études *in vitro* sur la cytotoxicité ont montré que le brentuximab védotine tuait de façon sélective les lignées cellulaires LH et LAGCs CD30+ (CI₅₀ à 0,091 et 0,032 nM, respectivement), mais pas les cellules CD30- (WSU-NHL) à des concentrations de 6,7 nM. Contrairement à la cytotoxicité spécifique au CD30 du brentuximab védotine, le MMAE a tué les cellules CD30+ et CD30- à de faibles concentrations nanomolaires, démontrant la spécificité antigène conférée par l'anticorps au CAM.

In vivo

In vivo, l'effet cytotoxique du brentuximab védotine a été démontré sous la forme d'une activité antitumorale dans les modèles de xéno greffe dérivés de lignées cellulaires tumorales humaines de LH et LAGC. La croissance de la tumeur a été retardée lorsque les souris étaient traitées avec 1 mg/kg de brentuximab védotine tous les 4 jours pour un total de 4 doses (q4j x 4) dans les modèles de xéno greffe sous-cutanée de tumeur LH (L428 et L540cy). En outre, le traitement par brentuximab védotine à 2 mg/kg, q4j x 3 et à 3 mg/kg, q4j x 4, a entraîné des réponses durables sans aucune masse tumorale mesurable à la fin de l'étude pour les modèles L428 et L540cy, respectivement. Par contre, le traitement chez les souris pourvues du CAM témoin non liant n'a entraîné aucune réponse durable. De même, l'administration de MMAE à des souris ayant une tumeur, à des doses 5 fois supérieures à celles distribuées par le brentuximab védotine, n'a entraîné qu'un retard minimal de la croissance tumorale et aucune réponse complète ou durable.

Dans les modèles de xéno greffe disséminée ou sous-cutanée pour le LAGC, chez les souris traitées par brentuximab védotine, on a aussi observé une meilleure survie et des réponses

durables dépendantes de la dose, respectivement. Qu'ils aient été administrés séparément ou ensemble, le cAC10 et le MMAE n'ont pas montré d'inhibition significative de la croissance tumorale, ce qui démontre que le CAM est plus actif que le cAC10 seul ou le MMAE seul ou que leur mélange.

Pharmacodynamique secondaire

Repolarisation ventriculaire cardiaque

Aucune observation cliniquement significative de l'allongement de la durée de repolarisation ventriculaire telle que mesurée par l'intervalle QTcF chez les patients traités par brentuximab védotine, à savoir 1,8 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes, n'a été faite. Le changement de l'intervalle QTcF par rapport à la référence était < 10 ms (augmentation) à tous les moments testés; le brentuximab védotine était associé à une diminution, par rapport à la référence, de l'intervalle QTc (la diminution médiane maximale par rapport à la référence étant d'environ 7 ms). La signification clinique de cette observation est inconnue. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'essai hERG dans lequel le CI_{50} du MMAE sur le canal hERG K^+ avait été estimé être supérieur à 100 μM , soit 14 000 fois plus élevé que la C_{max} du MMAE pour une dose de 1,8 mg/kg de brentuximab védotine.

TOXICOLOGIE

Toxicologie chez l'animal

Myélotoxicité

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

Toxicité hématologique liée à la myélotoxicité

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

Mortalité liée à la neutropénie

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

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

Neurotoxicité

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

Hépatotoxicité

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

Carcinogénèse, mutagenèse, diminution de la fertilité

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

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

Toxicité sur le développement et sur la reproduction

Embryotoxicité

Les études sur la toxicité sur le développement embryofœtal à doses répétées chez le rat ont révélé une létalité/tératogénicité. La létalité et la tératogénicité embryofœtales ont été observées chez les rats traités par brentuximab védotine à des doses de 1,2 et 4 mg/kg (q3j x 5) et 3 et 10 mg/kg (q7j x 2), ainsi que chez les rats traités par MMAE à 0,2 mg/kg (q7j x 2). La toxicité embryofœtale était caractérisée par la diminution du nombre de fœtus viables, l'augmentation des résorptions précoces et de la perte postimplantation. La toxicité embryofœtale était encore plus sévère après l'administration de 10 mg/kg de brentuximab védotine qu'après l'administration de MMAE à la dose molaire équivalente (0,2 mg/kg).

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

Diminution de la fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec le brentuximab védotine ou le MMAE. Cependant, les résultats d'études sur la toxicité à doses répétées chez le rat indiquent qu'il est

possible que brentuximab védotine altère la fonction reproductive et la fertilité des mâles et des femelles.

Les études à doses répétées du traitement par brentuximab védotine et MMAE chez les rats ont montré une toxicité testiculaire liée à la dose, partiellement réversible. Une dégénération des tubes séminifères, une vacuolisation des cellules de Sertoli, une spermatogenèse réduite et une aspermie ont été observées chez les rats traités par brentuximab védotine à des doses de 5 et 10 mg/kg (q1s x 4) (environ 3 fois le niveau d'exposition de la dose clinique proposée de 1,8 mg/kg) et par MMAE à 0,194 et 0,29 mg/kg/dose (q1s x 4). Dans une étude à doses répétées de brentuximab védotine (q1s x 4) à 10 mg/kg/dose, la réversibilité de la toxicité testiculaire a été démontrée après une phase de rétablissement de 16 semaines.

Autres toxicités

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

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

RÉFÉRENCES

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* (2006) 63:1172-1193
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice* (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society
5. Diehl V, Re D, Harris NL, Mauch PM. Hodgkin lymphoma. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer : Principles and Practice of Oncology*. Vol 2. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008:2167-2220.
6. Martinez C, Canals C, Alessandrino E, et al.; Lymphoma Working Party of the EBMT. Relapse of Hodgkin's lymphoma (HL) after autologous stem cell transplantation (ASCT): prognostic factors in 462 patients registered in the database of the EBMT. *J Clin Oncol.* 2010;28(15)(suppl): 8060.
7. Shi XL, Tang XW, Wu DP. Research progresses in the pathogenesis of anaplastic large cell lymphoma. *Chin J Cancer.* 2011;30(6): 392-399.
8. International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26(25): 4124-4130.
9. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5): 579-586.
10. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(3): 206-216.
11. Stein H, Foss H-D, Dürkop H, et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood.* 2000;96(12): 3681-3695.
12. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood.* 1985;66(4):848-858.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT****PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

(ad-cé-triss)

Pr ADCETRIS®**(brentuximab védotine pour injection)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ADCETRIS**.

Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ADCETRIS** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ADCETRIS?

ADCETRIS est utilisé pour les patients atteints de :

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

Mises en garde importantes et précautions

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

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

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

Comment ADCETRIS agit-il?

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

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

Quels sont les ingrédients contenus dans ADCETRIS?

Ingrédients médicinaux : brentuximab védotine

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

Sous quelle forme se présente ADCETRIS?

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

ADCETRIS ne doit pas être utilisé si :

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

progressive (LMP).

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre ADCETRIS.

Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si :

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

Autres mises en garde :

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

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ADCETRIS :

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

Comment prendre ADCETRIS?

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

Dose habituelle :

Pour les patients atteints de

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

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

Pour les patients atteints de

- lymphome de Hodgkin qui présente un risque élevé de progression ou de récurrence, il est utilisé comme un traitement supplémentaire après une greffe autologue de cellules souches (GACS);
- lymphome de Hodgkin qui revient après une greffe de cellules souches ou après deux types de chimiothérapie si vous ne pouvez pas recevoir une greffe de cellules souches;
- lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) qui revient après une chimiothérapie;
- lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou de certains types de mycosis fongicoïde (MF) après au moins un traitement systémique.

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

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

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

Surdose :

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

En cas de surdosage de ADCETRIS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptôme.

Dose oubliée :

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

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

Lorsque vous prenez ADCETRIS, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires très fréquemment associés ($\geq 10\%$) avec l'utilisation de ADCETRIS incluent :

- nausée
- vomissement
- fatigue
- diarrhée
- perte de cheveux
- éruption cutanée
- démangeaisons
- fièvre
- gonflement des membres
- difficulté à dormir
- douleur articulaire et musculaire
- essoufflement
- faible numération des globules rouges
- faible numération des globules blancs
- faible numération plaquettaire
- constipation
- diminution de l'appétit
- mal de tête
- étourdissement
- toux
- faible taux de potassium dans le sang
- perte de poids

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre médecin	
	Cas graves seulement	Dans tous les cas
TRÈS FRÉQUENT ($\geq 10\%$) Lésion nerveuse : sensation de brûlure, douleur,		X

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre médecin	
	Cas graves seulement	Dans tous les cas
engourdissement et picotement des mains et/ou des pieds, faiblesse, difficulté à marcher		
Infection : fièvre de 38 °C ou plus, frissons, toux, mal de gorge ou douleur lors du passage de l'urine		X
Réaction à la perfusion : fièvre, respiration sifflante ou problèmes respiratoires, frissons, nausée, toux, démangeaison, éruption cutanée, dans les 2 jours après administration de la dose	X	
Lésion hépatique : coloration jaune de la peau ou des blancs des yeux		X
FRÉQUENT (≥ 1 à < 10 %)		
Problèmes gastro-intestinaux (estomac/intestins) : douleur abdominale sévère nouvelle ou aggravée, nausée sévère, vomissement ou diarrhée sévère		X
Problèmes pulmonaires : toux et essoufflement	X	
Taux de glycémie élevée : besoin fréquent d'uriner, augmentation de la soif, vision trouble	X	
PEU FRÉQUENT (≥ 0,1 à < 1 %)		
Pancréatite (inflammation du pancréas) :		X
symptômes tels que douleur abdominale, fièvre, nausée, vomissement		
Syndrome de lyse tumorale : nausée, vomissement, œdème (gonflement), essoufflement, trouble du rythme cardiaque et insuffisance rénale soudaine		X
RARE (< 0,1 %)		
Leucoencéphalopathie multifocale progressive : changements d'humeur ou comportement inhabituel, confusion, difficulté à réfléchir, perte de mémoire, modifications de la vision ou de l'élocution, diminution du contrôle ou de la sensation d'un bras ou d'une jambe, perte d'équilibre, modifications de la démarche. Prévenez vos proches que vous suivez un traitement car ils pourraient remarquer des symptômes qui vous échappent.		X
Réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) : douleur cutanée généralisée inexplicée, cloques sur votre peau et vos muqueuses, urticaire, gonflement de la langue, éruption cutanée rouge ou pourpre qui s'étend ou peau qui pèle sans explication		X

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

professionnel de la santé.

Déclarations des effets secondaires

Vous pouvez rapporter tout effet secondaire imprévu associé avec l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- allant sur la page Web Déclaration d'effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de déclarer des effets indésirables en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou en
- appelant le 1 866 234-2345 (sans frais).

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

Conservation :

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

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

Pour en savoir plus sur ADCETRIS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada; sur le site du fabricant www.seagen.com, ou encore en appelant le 1-833-473-2436.

Ce présent feuillet a été rédigé par Seagen Inc.

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

Dernière révision : 11 juin 2021