

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ADCETRIS®

(brentuximab védotine pour injection)

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

Antinéoplasique

ADCETRIS bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions pour :

- le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (LH) après échec d'une greffe de cellules souches autologue (GCSA) ou après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la GCSA;
- le traitement de patients atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) après échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie.

Ces autorisations de commercialisation avec conditions sont en attente des résultats des études pour vérifier son bénéfice clinique. Les patients doivent être avertis de la nature conditionnelle de l'autorisation. Pour de plus amples renseignements sur ADCETRIS, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions sur le site Web des médicaments de Santé Canada au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite.html>.

ADCETRIS bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions pour :

- le traitement de consolidation après une GCSA pour les patients atteints de LH à risque accru* de rechute ou de progression.
- le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou de mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 qui ont subi un traitement systémique antérieur.

**Voir Partie II, Essais cliniques*

Seattle Genetics, Inc.
21823, 30th Drive S.E.
Bothell, WA
É.-U. 98021

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

Importateur/distributeur canadien :

Date de révision : 21
décembre 2018

McKesson Specialty Distribution Inc.
1215B North Service Road W
Oakville, ON, L6M 2W2
N^o de contrôle de la présentation : 213996

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique relative aux avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou l'ensemble de ses indications.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une forme d'autorisation de mise en marché octroyée à un produit sur en fonction de données d'efficacité clinique **prometteuses** après l'évaluation de la demande par Santé Canada.

Les produits approuvés en vertu de la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, menaçant le pronostic vital ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et possèdent un profil d'innocuité acceptable selon l'évaluation du rapport bénéfices/risques. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré une amélioration significative sur le plan bénéfices/risques par rapport aux traitements existants. Santé Canada a donc mis ce produit à la disposition des patients, à la condition que les promoteurs entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs la nature de cette autorisation commerciale. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge de gauche. Ce qui suit est une liste non exhaustive de ces sections :

- Indications et utilisations cliniques;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et mode d'administration;
- Essais cliniques.

Signalement d'effets indésirables du médicament et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler les effets indésirables associés à l'utilisation normale de ces produits et de tous les produits à la Division de l'information sur l'innocuité des produits de santé de Santé Canada au 1 866 234 2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité survenaient ou lorsque le promoteur fournira les données supplémentaires étayant les bénéfices cliniques du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là, et conformément à la politique sur l'avis de conformité avec conditions, que les conditions associées à l'autorisation de commercialisation seront levées.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	6
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	6
DESCRIPTION.....	6
CONTRE-INDICATIONS.....	7
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	39
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	40
SURDOSAGE.....	44
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	44
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	48
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	48
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	48
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	49
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	49
ESSAIS CLINIQUES.....	50
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	61
TOXICOLOGIE.....	64
RÉFÉRENCES	68
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	69

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 la section 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 consolidation après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) pour les patients atteints de LH présentant un risque accru* de rechute ou de progression (*voir Partie II, Essais cliniques).

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

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 Partie II, Essais cliniques*). Aucune donnée ne démontre une survie accrue avec ADCETRIS.

AC-C

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 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 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.

Gériatrie (≥65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de ADCETRIS n'ont pas été établies chez la population gériatrique atteinte d'un LH ou d'un LAGCs. 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.

Pédiatrie (<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*)

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*).

Repolarisation ventriculaire cardiaque

Un raccourcissement de l'intervalle QT a été observé chez les patients CD30+ traités par brentuximab védotine. 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 les 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 les décès, a été signalée chez les patients traités par ADCETRIS. Considérer le diagnostic d'une pancréatite aiguë chez les patients présentant une douleur abdominale nouvelle ou s'aggravant. Suspendre ADCETRIS pour tout cas de pancréatite aiguë soupçonné 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'entérocolite, la colite neutropénique, l'érosion, l'ulcère, la perforation et l'hémorragie, certaines ayant entraîné le décès, ont été signalées chez les patients traités par ADCETRIS. Un lymphome accompagné d'une atteinte gastro-intestinale préexistante peut augmenter le risque de perforation. Si de nouveaux symptômes gastro-intestinaux survenaient ou s'aggravaient, y compris une douleur abdominale sévère, effectuer une évaluation rapide de diagnostic 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*). 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 espaçant, 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 espacements de dose.

Hépatotoxicité

Des cas graves d'hépatotoxicité, y compris les 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 le traitement antidiabétique 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 anamnétique 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 les décès), le zona (*herpes zoster*), 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, 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. La durée de l'apparition des symptômes à 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*).

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, notamment des traitements antérieurs et une maladie sous-jacente, pourraient causer l'immunosuppression.

Surveiller étroitement les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou psychiatriques de LMP ou si ceux 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 cérébrospinal 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 la pneumonite, les infiltrations interstitielles et le 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 rapide de diagnostic et traiter les patients en conséquence. Envisager de suspendre la dose de ADCETRIS durant l'évaluation et jusqu'à l'amélioration symptomatique.

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 présentent 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 appropriées. 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. 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) chez l'animal 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 durant les 6 mois après avoir terminé la thérapie. 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. Aussi, 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 de la thérapie (*voir Toxicité sur le développement et sur la reproduction : diminution de la fertilité*).

Pédiatrie (< 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 des patients adultes (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Gériatrie (≥ 65 ans) : l'innocuité et l'efficacité de ADCETRIS n'ont pas été établies chez les populations de patients atteintes du LH ou du LAGCs (études 1 et 3 : AETHERA et l'étude 2). 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 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 (ClCr) < 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). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, commencer ADCETRIS à une dose réduite de 1,2 mg/kg et les surveiller étroitement pour toute réaction indésirable. 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.

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 peuvent ne pas refléter 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

ADCETRIS a été étudié en tant que monothérapie chez 160 patients dans deux essais de phase II non contrôlés, à volet unique (les études 1 et 2), et chez un total de 233 patients dans deux essais à répartition aléatoire, contrôlés pour le LH et le LAGCpc ou le mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 (études 3 : AETHERA et 4 : ALCANZA, respectivement). Dans ces essais, ADCETRIS a été administré à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines.

Sur l'ensemble des essais cliniques de ADCETRIS en tant que monothérapie (études 1 à 4), les effets indésirables les plus fréquents dus au traitement ($\geq 20\%$), sans égard à la relation causale, ont été la neuropathie sensorielle périphérique, la fatigue, la nausée, la diarrhée, la neutropénie, l'infection des voies respiratoires supérieures, la pyrexie, la thrombocytopénie et l'anémie.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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 GCSA 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 la section Essais cliniques*).

Dans cette étude du traitement de consolidation du LH, 67 % des patients traités par ADCETRIS ont présenté une neuropathie (tous grades confondus). La durée médiane de 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. La durée médiane de l'apparition des symptômes à 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 % ont eu 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 sensorielle périphérique, la thrombocytopenie, l'anémie, l'infection des voies respiratoires supérieures, la fatigue, la neuropathie motrice périphérique, la nausée, la toux et la diarrhée. Les 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 associé à une pneumonite.

Les effets indésirables qui ont entraîné des espacements de 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 1 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 de toxicité (CTCAE) utilisés étant ceux du NCI, version 4.0.

Tableau 1 : 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>Troubles des systèmes sanguin et 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>Troubles du système nerveux</i>	116 (69)	25 (15)	-	48 (30)	5 (3)	-
Neuropathie périphérique sensorielle	94 (56)	17 (10)	-	25 (16)	2 (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
Neuropathie périphérique motrice	38 (23)	10 (6)	-	3 (2)	1 (1)	-
Céphalée	19 (11)	3 (2)	-	13 (8)	1 (1)	-
Paresthésie	16 (10)	3 (2)	-	2 (1)	-	-
<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>Troubles gastro-intestinaux</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 touchant la voie 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>Troubles 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>Troubles 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>Troubles cutanés ou 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)	-

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
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)	-	-
Hypokaliémie	10 (6)	5 (3)	-	6 (4)	2 (1)	1 (1)
<i>Troubles psychiatriques</i>	34 (20)	-	1 (1)	22 (14)	2 (1)	1 (1)
Insomnie	14 (8)	-	-	5 (3)	-	-
<i>Troubles vasculaires</i>	28 (17)	2 (1)	1 (1)	18 (11)	2 (1)	-
Hypotension	10 (6)	2 (1)	-	4 (3)	1 (1)	-
<i>Troubles 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 de toxicité (CTCAE) du NCI, version 4.0

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

Le tableau 2 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 2 : 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	Grade IV	Grade III	Grade IV
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hématologie				
Hémoglobine (bas)	1 (1)	-	1 (1)	-
Leucocytes (bas)	19 (11)	-	7 (4)	-

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

AC-C 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 la section 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 démyélinante, la pneumonite, le pneumothorax, la pyélonéphrite et la pyrexie.

Cinquante-cinq pour cent des patients ont développé une neuropathie périphérique. La durée médiane de 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. La durée médiane de l'apparition des symptômes à 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 % ont eu 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 espacements de 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 dépendant du 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 chacun, 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 3 : 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>Troubles des systèmes sanguin et 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>Troubles du système nerveux</i>	66 (55)	-	-
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 touchant la voie d'administration</i>	72 (71)	-	-
Fatigue	47 (46)	2 (2)	-
Pyrexie	30 (29)	2 (2)	-
Frissons	13 (13)	-	-
Douleur	7 (7)	-	-
<i>Troubles gastro-intestinaux</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)	-	-

Classification par système d'organe Terme privilégié	LH N total = 102 N (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	56 (55)	-	-
Toux	21 (21)	-	-
Dyspnée	13 (13)	1 (1)	-
Douleur oropharyngée	11 (11)	-	-
Toux productive	6 (6)	-	-
Congestion nasale	6 (6)	-	-
<i>Troubles cutanés ou 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>Troubles 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>Troubles 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>Troubles vasculaires</i>	13 (13)	-	-
Bouffées de chaleur	5 (5)	-	-
<i>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)</i>	11 (11)	-	-

	LH N total = 102 N (%) de patients		
Classification par système d'organe Terme privilégié	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
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 neuralgie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie et la sensation de brûlure

^c – inclut la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinante, faiblesse musculaire et polyneuropathie

^d – inclut les termes : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, naso-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 de toxicité (CTCAE) du NCI, version 3.0

Résultats hématologiques et biologiques anormaux dans l'étude 1

Le tableau 4 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 % chacun). Seul 1 patient dans l'essai a montré un taux de ALT et AST élevé de grade III.

Tableau 4 : 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)

AC-C Essais sur le lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) 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 la section Essais cliniques*).

Les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez ≥ 20 % des patients, dans l'étude 2, atteints de LAGC systémique 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 % chacun).

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. La durée médiane de 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. La durée médiane de l'apparition des symptômes à 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 III 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 % ont eu 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 incluait la neuropathie périphérique sensorielle (10 %). Les effets indésirables ayant conduit à des espacements de dose chez au moins 2 patients atteints de LAGCs incluait 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 du dernier traitement de l'étude et étaient dus au LAGC récurrent (3 patients), à l'infarctus du myocarde aigu et l'insuffisance rénale aiguë non liée à la maladie (les deux chez 1 patient), à l'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 liées 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 eu 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 5 : 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>Troubles des systèmes sanguin et 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)	-	-

Classification par système d'organe Terme privilégié	LAGCs N total = 58 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Troubles 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 touchant la voie 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>Troubles gastro-intestinaux</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)	-	-
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)	-
Zona (<i>Herpes zoster</i>)	1 (2)	-	-
Folliculite	5 (9)	-	-
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	29 (50)	-	-
Toux	10 (17)	-	-

Classification par système d'organe Terme privilégié	LAGCs N total = 58 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
Dyspnée	11 (19)	1 (2)	-
Douleur oropharyngée	4 (7)	-	-
Toux productive	3 (5)	-	-
<i>Troubles cutanés ou 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>Troubles 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>Troubles psychiatriques</i>	16 (28)	-	-
Insomnie	9 (16)	-	-
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)	-

Classification par système d'organe Terme privilégié	LAGCs N total = 58 n (%) de patients		
	Tous grades confondus	Grade III	Grade IV
<i>Troubles vasculaires</i>	8 (14)	-	-
Bouffées de chaleur	3 (5)	-	-
<i>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (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>Blessure, empoisonnement et complications liées à la procédure</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 neuralgie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie et la sensation de brûlure

^c – inclut la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinante, faiblesse musculaire et polyneuropathie

^d – inclut les termes : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, naso-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 de toxicité (CTCAE) du NCI, version 3.0

Résultats hématologiques et biologiques anormaux dans l'étude 2

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 (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 % chacun).

Tableau 6 : 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		
Hémoglobine (bas)	0	0
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 ayant subi un traitement systémique antérieur dans un essai clinique à répartition aléatoire, 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 10 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 composait 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 *Partie II, 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 7 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 de toxicité (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 espacements de 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 ou plus (≥ 3 %) associé aux réactions liées à la perfusion chez les patients traités par ADCETRIS était le prurit (5 %).

Tableau 7 : 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 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>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</i>	45 (68)	2 (3)	3 (5)	48 (77)	6 (10)	-
Thrombocytopénie*	10 (15)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	-	-
<i>Troubles du système nerveux</i>	47 (71)	7 (11)	-	12 (19)	-	-
Neuropathie périphérique sensorielle ^b	38 (5)	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>Troubles gastro-intestinaux</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 touchant la voie 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>Troubles cutanés ou 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)	-	-
Naso-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)	-	-	-	-
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)	-

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>Troubles 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>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	67 (40)	4 (2)	2 (1)	53 (33)	1 (1)	1 (1)
Dyspnée	21 (13)	-	-	10 (6)	-	1 (1)
<i>Troubles vasculaires</i>	10 (15)	3 (5)	-	3 (5)	1 (2)	-
Hypotension	6 (9)	2 (3)	-	-	-	-
Bouffées de chaleur	3 (5)	-	-	-	-	-
<i>Troubles 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 neuralgie, l’hyperesthésie, l’hypoesthésie et la sensation de brûlure

^c – inclut la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinante, faiblesse musculaire et polyneuropathie

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 de l’étude 4 (ALCANZA)

Le tableau 8 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 8 : 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	Grade IV	Grade III	Grade IV
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hématologie				
Hémoglobine (bas)	-	-	2 (3)	-
Leucocytes (bas)	5 (8)	1 (2)	6 (10)	-
Lymphocytes (bas)	-	-	3 (5)	-
Neutrophiles (bas)	1 (2)	1 (2)	-	-
Plaquettes (bas)	-	-	2 (3)	-
Biochimie				
ALT (élevé)	1 (2)	-	1 (2)	-

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

Immunogénicité

AC-C

Les patients atteints de LH et de LAGCs dans les études 1 et 2 (*voir la section Essais cliniques*) ont été testés, toutes les 3 semaines, pour la production d'anticorps dirigés contre le brentuximab védotine à l'aide d'un immunodosage par électrochimiluminescence sensible. Dans ces essais, sept pour cent (7 %) des patients ont continuellement développé des résultats positifs au test de dépistage des anticorps (test positif à plus de deux occasions) et 27 % ont produit des anticorps de façon transitoire (test positif à une à deux occasions). Un autre patient qui s'est révélé positif lors des essais de référence a produit des résultats positifs au test de dépistage des anticorps de façon persistante. Deux patients présentant continuellement des résultats positifs au test de dépistage des anticorps ont eu des événements indésirables cohérents avec les réactions à la perfusion qui ont mené à l'arrêt du traitement.

Des 59 patients dont les échantillons étaient positifs pour les anticorps antithérapeutiques (AAT), 31 % étaient négatifs pour la présence des anticorps neutralisants, 63 % présentaient au moins un échantillon positif pour la présence d'anticorps neutralisants et pour le reste des patients, l'état des échantillons demeurerait inconnu.

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

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 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 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 du 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 du 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). Les réactions sont données par ordre alphabétique et catégorisées selon la classification du MedDRA SOC « System Organ Class ».

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie au cours d'une maladie chronique, coagulopathie, ganglions lymphatiques douloureux, hémolyse, leucopénie, lymphopénie, macrocytose, neutropénie fébrile, œsinophilie, purpura thrombocytopénique idiopathique, splénomégalie, syndrome hémolytique et urémique, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : infarctus myocardique aigu, angine de poitrine, arythmie supraventriculaire, fibrillation auriculaire, blocage auriculo-ventriculaire complet, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, cyanose, dysfonction ventriculaire gauche, hypertrophie ventriculaire gauche, infarctus myocardique, tachycardie, tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : trisomie 21, hypoplasie de l'artère vertébrale

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : surdité, surdité unilatérale, congestion auriculaire, g ne auriculaire, douleur auriculaire, prurit auriculaire, épanchement de l'oreille moyenne, otorrhée, acouphène, vertige, trouble vestibulaire

Troubles endocriniens : maladie d'Addison, hypogonadisme, hypothyroïdie, insuffisance adr nocorticale secondaire

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

Troubles gastro-intestinaux : inconfort abdominal, ballonnement abdominal, hernie abdominale, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, douleur abdominale

au toucher, ascites, œsophage de Barrett, chéilite, colite, caries dentaires, diverticule, bouche sèche, dyspepsie, dysphagie, gêne épigastrique, inflammation des appendices épiploïques, duodénite érosive, incontinence fécale, flatulence, gastrite, gastroduodénite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, inflammation gastro-intestinale, douleur gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal, saignement gingival, hématomèse, hématochésie, hémorragie hémorroïdale, hernie hiatale, iléus, altération de la vidange gastrique, perforation intestinale, exfoliation des lèvres, mobilité dentaire, méléna, ulcère buccal, odynophagie, douleur œsophagienne, spasme œsophagien, sténose œsophagienne, trouble buccal, pancréatite, pancréatite aiguë, proctalgie, hémorragie rectale, ténésme rectal, haut-le-cœur, sensibilité dentaire, stomatite, langue enflée, décoloration de la langue, décoloration des dents, mal de dents, hernie ombilicale

Troubles généraux et touchant le site d'injection : douleur axillaire, inflammation au niveau du site du cathéter, douleur au niveau du site du cathéter, réaction liée au site du cathéter, gêne thoracique, douleur thoracique, kyste, progression de la maladie, extravasation, œdème facial, sensation de froid, sensation de chaleur, fibrose, trouble de la marche, détérioration générale de la santé physique, œdème généralisé, syndrome grippal, érythème au site de perfusion, œdème local, malaise, inflammation des muqueuses, syndrome de défaillance multiviscérale, douleur thoracique non cardiaque, douleur, œdème, œdème périphérique, mort subite, intolérance à la température, douleur à la pression, ulcère

Troubles hépatobiliaires : masse hépatique, stéatose hépatique, hépatomégalie, lésions hépatocellulaires, hépatotoxicité

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

Infections et infestations : abcès, hépatite B aiguë, sinusite aiguë, amygdalite aiguë, chéilite angulaire, appendicite, pneumonie atypique, aspergillose bronchopulmonaire, candidose, cellulite au site du cathéter, cellulite, hépatite B chronique, conjonctivite, conjonctivite infectieuse, cystite, cystite causée par *Escherichia*, diverticulite, infection auriculaire, endocardite staphylocoque, infection par *Escherichia*, cellulite auriculaire externe, infection fongique, infection fongique cutanée, furoncle, infection par *Gardnerella*, gastro-entérite, gastro-entérite virale, infection gastro-intestinale, abcès gingival, abcès inguinal, grippe H1N1, candidose hépatique, dermatite herpétiforme, herpès, infection par le virus de l'herpès, orgelet, impétigo, infection, grippe, bactériémie causée par *Klebsiella*, infection causée par *Klebsiella*, laryngite, infection fongique des voies respiratoires inférieures, maladie de Lyme, myélite, infection œsophagienne, candidose buccale, herpès buccal, candidose oropharyngée, otite externe, paronychie, infection périnéale, pharyngite, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, pneumonie, pneumonie à staphylocoque, pyélonéphrite, infection respiratoire, rhinite, sinusite, infection scrotale, choc septique, infection

des tissus mous, bactériémie à staphylocoque, infection cutanée à staphylocoque, surinfection bactérienne, teigne, amygdalite, amygdalite bactérienne, infection dentaire, trachéite, infection des voies urinaires à entérocoque, infection des voies urinaires à staphylocoque, infection des voies urinaires à *Pseudomonas*, infection virale, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures

Blessure, empoisonnement et complications liées à la procédure : morsure d'animal, fracture de la cheville, morsure ou piqûre d'arthropode, fracture du pied, fracture, entorse articulaire, entorse ligamentaire, fracture d'un membre inférieur, foulure musculaire, plaie ouverte, douleur liée à la procédure, lésion due à la radiation, pneumonite due à la radiation, fracture de côte, brûlure thermique, fracture du poignet, plaie

Investigations : temps de céphaline activée prolongé, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, biopsie bronchique, biopsie hépatique, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la créatinine phosphokinase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation de l'acide urique sanguin, augmentation de la température corporelle, son respiratoire anormal, augmentation de la protéine C-réactive, murmure cardiaque, diminution de la fraction d'éjection, présence d'un bruit de galop, test positif pour le virus du papillome humain, augmentation du rapport international normalisé, anomalie dans les analyses de la fonction hépatique, études de conduction nerveuse anormales, augmentation du taux respiratoire, scan abdominal anormal, test positif pour le staphylocoque, augmentation de la thyroxine, augmentation des transaminases, test estérase leucocytaire positif, augmentation de poids, diminution de la numération leucocytaire, augmentation de la numération leucocytaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, diabète sucré insulino-dépendant, surcharge fluidique, carence en folates, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophagie, hypophosphatémie, carence en fer, polydipsie, syndrome de lyse tumorale, diabète de type 2, déficience en vitamine D

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : amyotrophie, arthrite, arthropathie, douleur dorsale, bursite, exostose, douleur au flanc, épanchement articulaire, hyperextension articulaire, raideur articulaire, inflammation articulaire, gêne ressentie aux extrémités, atrophie musculaire, contraction musculaire, douleur thoracique musculo-squelettique, gêne musculo-squelettique, raideur musculo-squelettique, myosite, douleur cervicale, ostéo-arthrite, périarthrite, sensation de lourdeur, trouble de la moelle épinière, kyste synovial, tendinite

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : cancer de la vessie, adénome colique, lymphome diffus à grandes cellules B, tumeur maligne du poumon, lymphome,

épanchement pleural malin, mycosis fongicoïde, syndrome myélodysplasique, carcinome pancréatique, carcinome squameux, papillome urétral

Troubles du système nerveux : agueusie, amnésie, anosmie, ataxie, trouble de l'équilibre, migraine basilaire, sensation de brûlure, syndrome du tunnel carpien, algie vasculaire de la face, trouble cognitif, convulsion, diminution de la perception des vibrations, polyneuropathie démyélinante, coma diabétique, dysesthésie, dysgueusie, dyspraxie, encéphalopathie, paralysie faciale, hémorragie intracrânienne, hyperesthésie, hypoesthésie, hyporéflexie, signe de Lhermitte, léthargie, radiculopathie lombaire, migraine, migraine avec aura, compression nerveuse, maladie de Parkinson, parosmie, paralysie du nerf péronier, polyneuropathie, névralgie postherpès, présyncope, syndrome des jambes sans repos, migraine rétinienne, trouble sensoriel, perte sensorielle, céphalée d'origine sinusale, somnolence, compression de la moelle épinière, syncope, tremblements, vision tubulaire

Troubles psychiatriques : agitation, colère, angoisse anticipatoire, humeur dépressive, diminution de la libido, changements de l'état mental, changements d'humeur, crise de panique, inquiétude, trouble du sommeil, stress, idéation suicidaire

Troubles rénaux et urinaires : chromaturie, néphropathie diabétique, dysurie, hématurie, hydronéphrose, trouble de la miction, néphrolithiase, pollakiurie, kyste rénal, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, miction difficile, incontinence urinaire, rétention urinaire

Troubles de la fonction reproductive et de la poitrine : aménorrhée, ménopause artificielle, masse au niveau de la poitrine, poitrine douloureuse au toucher, dysménorrhée, dysfonction érectile, ménométrorragie, symptômes de la ménopause, ménorragie, menstruation irrégulière, trouble mamillaire, kyste ovarien, douleur pelvienne, douleur pénienne, gonflement du pénis, gonflement scrotal, hémorragie vaginale, sécheresse vulvo-vaginale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux d'origine allergique, asthme déclenché par l'exercice, atélectasie, hyperréactivité bronchique, bronchospasme, dysphonie, dyspnée de l'effort, emphysème, épistaxis, hoquet, hémoptysie, hyperventilation, hypoxie, sécrétion accrue des voies respiratoires supérieures, augmentation des sécrétions bronchiques, œdème laryngien, condensation pulmonaire, affection pulmonaire, gêne nasale, kyste des sinus paranasaux, hypersécrétion des sinus paranasaux, œdème pharyngien, épanchement pleural, douleur pleurétique, pneumonite, pneumothorax, écoulement postnasal, toux productive, fibrose pulmonaire, œdème pulmonaire, embolisme pulmonaire, toxicité pulmonaire, insuffisance respiratoire, congestion des voies respiratoires, rhinorrhée, rhinite d'origine allergique, congestion des sinus, trouble des sinus, irritation de la gorge, trouble amygdalien, hypertrophie amygdalienne, sensation de constriction du pharynx, inflammation amygdalienne, trouble trachéal, douleur trachéale, respiration sifflante

Troubles cutanés ou du tissu sous-cutané : acné, kératose actinique, syndrome de la dapsone, dermatite acnéiforme, dermatite d'origine allergique, dermatite atopique, dermatite de contact, dermatite exfoliative, toxidermie, ecchymose, eczéma, érythème, éruption cutanée exfoliative, fièvre miliaire, hypoesthésie faciale, affection unguéale, ongles striés, sueurs nocturnes, onychoclasie, onychomadèse, œdème périorbital, prurit généralisé, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pruritique, cicatrice, décoloration cutanée, exfoliation cutanée, lésion cutanée, fissure cutanée, nodule cutané, syndrome de Stevens-Johnson, télangiectasie, urticaire, purpura vasculaire, jaunissement cutané

Interventions chirurgicales et médicales : chirurgie de la cataracte

Troubles vasculaires : thrombose veine profonde, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, anévrisme artériel périphérique, accès veineux difficile, phénomène de Raynaud, thrombophlébite

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 sensorielle périphérique (LH : 77 %, LAGCs : 67 %), de neuropathie moteur 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 des systèmes sanguin et lymphatique : neutropénie fébrile (voir la section *Mises en garde et précautions*).

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite aiguë (y compris les décès). Considérer le diagnostic d'une pancréatite chez les patients présentant une douleur abdominale sévère (voir la section *Mises en garde et précautions*).

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité, y compris les décès (voir la section *Mises en garde et précautions*).

Infections et infestations : la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) a été signalée chez les patients recevant ADCETRIS (voir la section *Mises en garde et précautions*).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toxicité pulmonaire (voir la section *Mises en garde et précautions*).

Troubles cutanés ou du tissu sous-cutané : nécrolyse épidermique toxique (NET), y compris les décès (voir la section *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 la section *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 la section 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 grenadine, 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 9.

Tableau 9 : posologie recommandée de ADCETRIS

Indication	Dose recommandée*	Administration	Fréquence et durée
Consolidation du traitement du lymphome de Hodgkin	1,8 mg 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 GCSA ou après le rétablissement suite à une GCSA. 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 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.

AC-C

AC-C

Indication	Dose recommandée*	Administration	Fréquence et durée
Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique en rechute ou réfractaire	1,8 mg jusqu'à un maximum de 180 mg	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Administer 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 primitif cutané (LAGCpc) ou mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30	1,8 mg jusqu'à un maximum de 180 mg	Par voie intraveineuse sur 30 minutes	Administer 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 se trouve au tableau 10 (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, populations particulières et états pathologiques, insuffisance hépatique*).

Tableau 10 : dose recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique

Insuffisance	Degré de l'insuffisance	Dose recommandée
Rénale	Normal Léger (ClCr supérieure à 50 à 80 mL/min) Modéré (ClCr 30 à 50 mL/min)	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg*
	Sévère (ClCr inférieure à 30 mL/min)	Éviter d'utiliser [voir Mises en garde et précautions]
Hépatique	Normal	1,8 mg/kg jusqu'à un maximum de 180 mg*
	Léger (Child-Pugh A)	Dose de départ de 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg* Surveiller étroitement les patients pour toute réaction indésirable
	Modéré (Child-Pugh B) Sévère (Child-Pugh C)	Éviter d'utiliser [voir Mises en garde et précautions]

* 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 se trouvent au tableau 11.

Tableau 11 : modifications posologiques pour la neuropathie périphérique, la neutropénie et la thrombocytopénie

Toxicité	Gravité	Dose Modification
Neuropathie périphérique	Nouvelle ou s'aggravant, grade II ou III	Suspendre la dose jusqu'à amélioration aux valeurs de référence ou grade I. Redémarrer à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg*
	Grade IV	Arrêter la prise de la dose
Neutropénie	Grade III ou IV	Suspendre la dose jusqu'à amélioration aux valeurs de référence ou grade II ou inférieur. Envisager un recours prophylactique aux facteurs de croissance de soutien pour les cycles subséquents
	Récurrente de grade IV malgré la prophylaxie par facteur de croissance	Envisager un arrêt ou une réduction de dose à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg*
Thrombocytopénie	Grade III ou IV	Surveiller étroitement et envisager des transfusions plaquettaires ou un espacement des doses.

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

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

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 3 semaines.

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 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 médicaux.

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 un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

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. 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 a été évaluée dans les essais de phase I et dans une analyse pharmacocinétique de population provenant de données de 314 patients. 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 ont donc été résumées.

Tableau 12 : 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*	n	ASC _{0-21j}	C _{max}	t _{1/2}
--	-------	---	----------------------	------------------	------------------

	(mg/kg)		(jour·ng/mL)	(ng/mL)	(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 de 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 la section 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 causer des biotransformations liées au métabolisme. 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.

Populations particulières et états pathologiques :

Sexe :

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

Patients pédiatriques :

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

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 faut 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, incolore et sans particules visibles 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

ADCETRIS bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions pour :

- le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (LH) après échec d'une greffe de cellules souches autologue (GCSA) ou après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la GCSA;
- le traitement de patients atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) après échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie

Ces autorisations de commercialisation avec conditions sont en attente des résultats des études pour vérifier son bénéfice clinique. Les patients doivent être avertis de la nature conditionnelle de l'autorisation.

ADCETRIS bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions pour :

- le traitement de consolidation après une GCSA pour les patients atteints de LH à risque accru* de rechute ou de progression.
- le traitement des patients atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou de mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 .

**Voir Partie II, Essais cliniques*

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

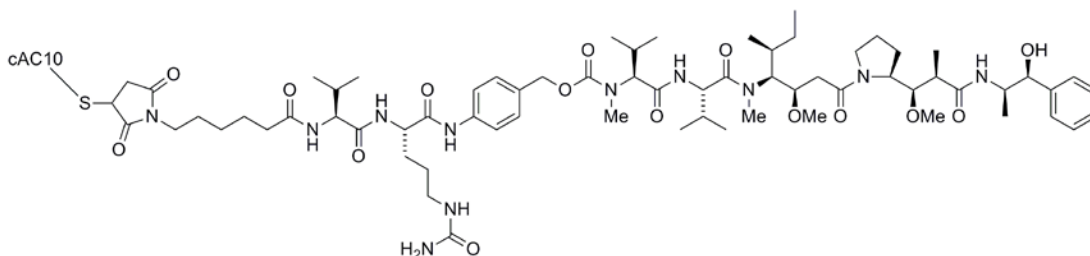
Nom propre : brentuximab védotine

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 antimitotique 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-aminobenzoyloxycarbonyl-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 de phase III, à répartition aléatoire, 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 du LH présentant un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après une GCSA 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 de 30 minutes, toutes les 3 semaines, pendant un maximum de 16 cycles, en commençant 30 à 45 jours après la GCSA. 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 GCSA. 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 selon 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 admis s'ils répondaient à au moins un des trois critères utilisés pour définir le risque accru de rechute ou de progression après la GCSA : 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 eu une rémission complète (RC), une rémission partielle (RP) ou une maladie stable (MS) en réponse au plus récent traitement de sauvetage pris avant la GCSA.

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 GCSA.

Tableau 13 : résumé des caractéristiques de référence des patients et des pathologies dans l'étude 3 (AETHERA)

	ADCETRIS	Placebo
Caractéristiques des patients	N = 165	N = 164
Âge médian, années (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 implication extraganglionnaire	13 (8 %)	13 (8 %)
Meilleure réponse au traitement de sauvetage avant la GCSA ^c		
Rémission complète	61 (37 %)	62 (38 %)
Rémission partielle	57 (35 %)	56 (34 %)
Maladie stable	47 (28 %)	46 (28 %)
En rechute avec implication extraganglionnaire avant la GCSA	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/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 13. 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 dans 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 patientes (16 %) étaient décédées : 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 permutation vers ADCETRIS dans le volet placebo (72 des 136 patients qui ont reçu un traitement subséquent).

Tableau 14 : résultats de l'efficacité chez les patients recevant un traitement de consolidation pour le LH (étude 3 : AETHERA)

Survie sans progression de la maladie par 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 p^d	0,001	

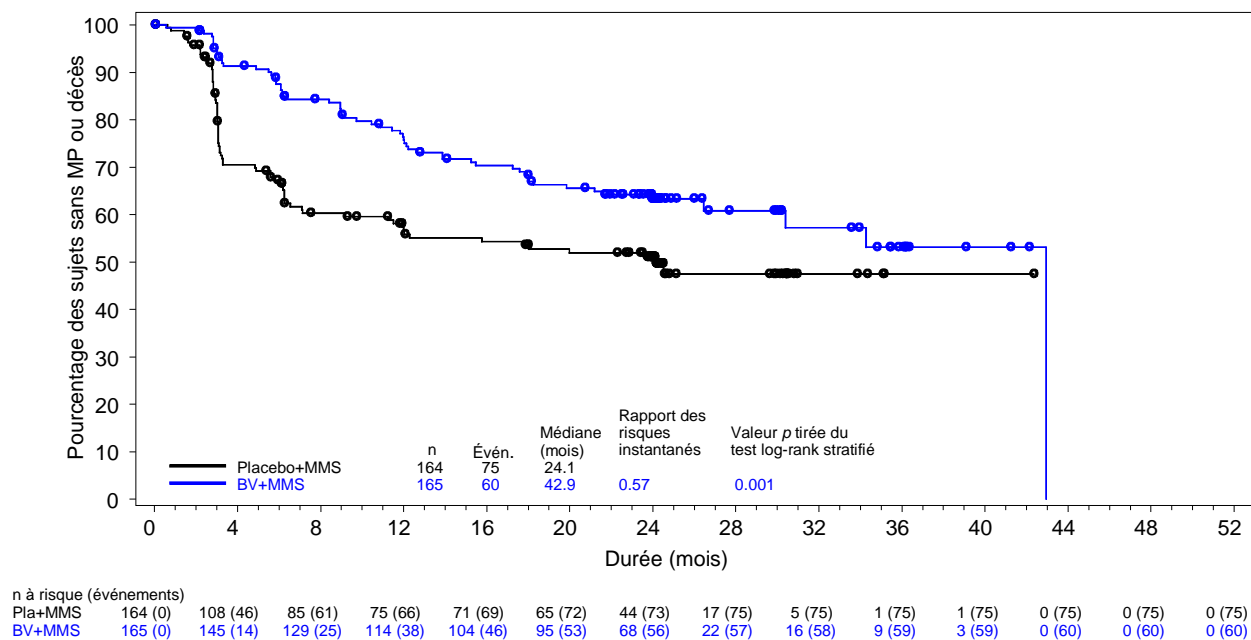
^a Estimations non fiables

^b 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 1 : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression de la maladie évaluée par les CEI (étude 3 : AETHERA)



BV : brentuximab védotine; MMS : 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.

AC-C 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 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 15 : 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 %)
GCSA 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 16. 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 16 : 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 de 30 minutes.

Sur les 20 patients évaluable 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 anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs)

AC-C 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 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 17 : 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 %)
GCSA 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

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité de l'étude 2 sont présentés dans le tableau 17. 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 18 : 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 de 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 %.

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

Essai de phase III, à répartition aléatoire, sur le LAGCpc ou le 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 à répartition aléatoire, 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) 1,8 mg/kg administré 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 dans le volet témoin.

Les patients atteints d'un LAGCpc devaient avoir reçu une radiothérapie ou un traitement systémique antérieur et devaient avoir au moins eu une biopsie avec une expression de CD30 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 10 % pour au moins une biopsie (64 patients dans chaque volet). Parmi ces 128 patients, l'âge variait entre

22 et 83 ans (médiane, 60 ans), 55 % étaient des hommes et 85 % étaient blancs. Les patients ont 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 1 : résumé des caractéristiques de référence des patients et des pathologies dans l'étude 4 (ALCANZA)

Caractéristiques des patients	ADCETRIS N = 64	Choix du médecin^a N = 64
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 thérapies antérieures (plage)		
Toutes thérapies confondues	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 1A-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 bezarotène

^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 20 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 2.

Tableau 20 : résultats de l'efficacité chez les patients atteints d'un mycosis fongöide (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 stratifié (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

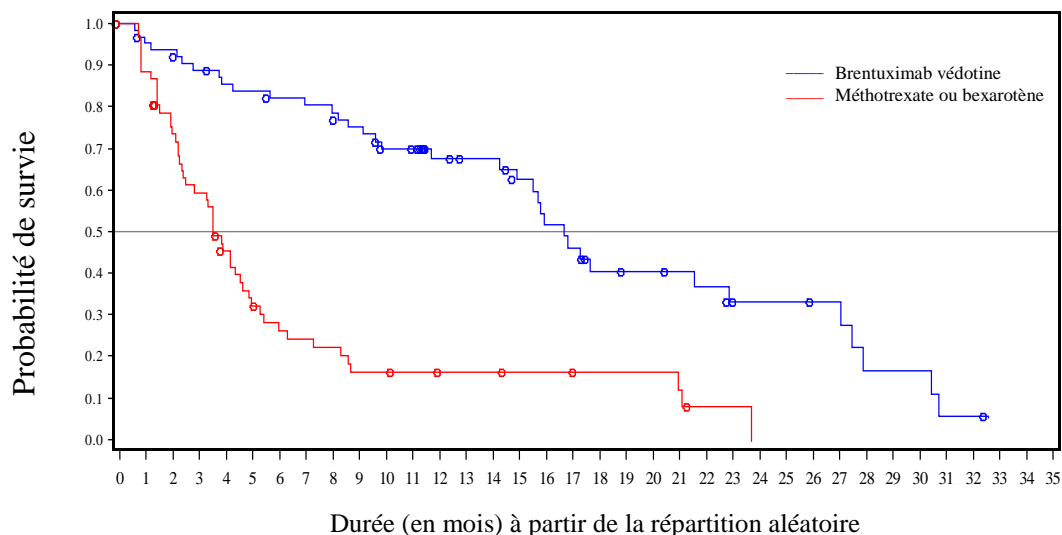
^a Choix du médecin : soit le méthotrexate soit le bexarotène

^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 2 : 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 bezarotène	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, cohérent avec l'estimation de la demi-vie terminale. 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 de 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 fluorescence microscopique 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 comme étant une activité antitumorale dans les modèles de xéno greffe dérivés de lignées cellulaires tumorales LH et LAGCs humaines. 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) pour 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 i.v. 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, indiquant une réversibilité complète.

Toxicité hématologique liée à la myélotoxicité

De façon cohérente aux principales observations histopathologiques (hypocellularité de la moelle osseuse et une diminution lymphoïde) 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 a été 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 de 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 des 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 réversible chez le rat. Une nécrose de coagulation hépatocellulaire focale et des augmentations

des enzymes sériques hépatobiliaires ont été observées parfois 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/téragénicité. La létalité et la téragénicité 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 des fœtus viables, l'augmentation des résorptions précoces et 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 diminution lymphoïde (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. 8 th 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****RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

(ad-cé-dris)

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 :

- LH et dont la maladie présente un risque accru de continuer ou de revenir; dans ce cas, ADCETRIS est utilisé comme un traitement supplémentaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA)
- lymphome hodgkinien (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 (voir l'encadré récapitulatif d'avis de conformité avec conditions (AC-C) ci-dessous pour plus de détails)
- lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) qui revient après une chimiothérapie (voir l'encadré récapitulatif d'AC-C ci-dessous pour plus de détails)
- lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 qui ont subi un traitement systémique antérieur

Encadré récapitulatif d'AC-C

« ADCETRIS a été approuvé *avec conditions* (AC-C) pour les indications suivantes. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour s'assurer que son produit fonctionne comme il le devrait. Pour obtenir plus d'information, parlez avec votre professionnel de la santé. »

- 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) qui revient après une chimiothérapie

« ADCETRIS a été approuvé *sans conditions* pour les indications suivantes. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada. »

- LH qui présente un risque accru de continuer ou de revenir; ADCETRIS est utilisé comme un traitement supplémentaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA)
- lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 qui revient après un traitement systémique antérieur

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est une forme d'autorisation qui est accordée pour vendre un médicament au Canada.

Santé Canada n'accorde un AC-C à un médicament que s'il traite, prévient ou aide à identifier une maladie grave ou une maladie qui met la vie en danger. Le médicament doit montrer qu'il possède une efficacité clinique prometteuse, qu'il est de bonne qualité et qu'il est raisonnablement sans danger. Le médicament doit aussi répondre à un besoin médical important au Canada ou être beaucoup plus sûr que les traitements existants.

Les fabricants de médicaments doivent accepter, par écrit, d'indiquer bien clairement sur l'étiquette que le médicament a reçu un AC-C, de poursuivre d'autres tests afin de s'assurer que le médicament fonctionne comme prévu, de surveiller activement l'efficacité du médicament après qu'il a été vendu et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

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-SET-riss) 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 indésirables. 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 viables 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'allaitiez 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 :

La dose est de 1,8 mg/kg. 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 en 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 de cellules souches autologue (GCSA), votre traitement commencera dans les 4 à 6 semaines qui suivront la GCSA ou une fois que vous êtes rétabli(e) de la GCSA. 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.

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 médicament, appelez immédiatement un professionnel de la santé, l'urgence du centre hospitalier ou le centre antipoison, même en l'absence 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
- douleur articulaire et musculaire
- essoufflement
- faible numération des globules rouges
- faible numération des globules blancs.

Ces effets indésirables sont normaux durant et après le traitement par ADCETRIS.

Effets secondaires graves et mesure à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre médecin	
	Cas graves seulement	Dans tous les cas
TRÈS FRÉQUENT (≥ 10 %)		
Lésion nerveuse : sensation de brûlure, douleur, engourdissement et picotement des mains et/ou des pieds, faiblesse, difficulté à marcher		X
Infection : fièvre de 38 °C ou plus, frissons, toux, mal de gorge ou douleur lors du passage de l'urine		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) : une nouvelle ou une aggravation d'une douleur abdominale sévère, 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) : symptômes tels que douleur abdominale, douleur, fièvre, nausée, vomissement		X
Syndrome de lyse tumorale : nausée, vomissement, œdème (gonflement), essoufflement, trouble du rythme cardiaque et insuffisance rénale soudaine		X
RARE (<1 %)		
Leucoencéphalopathie multifocale progressive : changements d'humeur ou de comportement habituel, confusion, difficulté à réfléchir, perte de mémoire, modifications de la vision ou de l'élocution, diminution de contrôle ou de sensation d'un bras ou d'une jambe, perte d'équilibre, modifications de la marche. 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)		X

Effets secondaires graves et mesure à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre médecin	
	Cas graves seulement	Dans tous les cas
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		

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 indésirable 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 indésirables, 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 1-855-473-2436.

Ce présent feuillet a été rédigé par Seattle Genetics, Inc.

ADCETRIS est une marque déposée de Seattle Genetics, Inc. au Canada.

Dernière révision : 21 décembre 2018