

ATU NOMINATIVE

PROCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Septembre 2011 (version 1)

<p>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Demeb/Espec</p> <p>Unité ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@afssaps.sante.fr</p>	<p>Laboratoires TAKEDA 11-15 quai de Dion Bouton 92816 PUTEAUX Cedex</p> <p>Tel : 01.46.25.12.00 Fax : 01.46.25.11.57 Cellule-ATU@labo-takeda.fr</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament.....	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités.....	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3	Information des patients.....	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur.....	4
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	4
2.1.2	Suivi médical des patients.....	5
2.1.3	Arrêt de traitement	5
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	6
2.3	Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)	6
2.4	Rôle des Laboratoires TAKEDA	6
3	PHARMACOVIGILANCE	7
3.1	Rôle des professionnels de santé	7
3.1.1	Qui déclare ?	7
3.1.2	Que déclarer ?	7
3.1.3	Comment déclarer ?.....	8
3.1.4	A qui déclarer ?	8
3.1.5	Quand déclarer ?	8
3.2	Rôle des Laboratoires TAKEDA	8
3.2.1	Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont les Laboratoires TAKEDA ont connaissance.....	8
3.2.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	9
3.3	Rôle de l'Afssaps	9
3.4	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	9
	ANNEXES.....	10
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur	11
	Annexe B : Note d'information destinée au patient	20
	Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02	25
	Annexes D : Fiches de suivi médical.....	27

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) est un conjugué anticorps-médicament composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 (produit par la technologie de l'ADN recombinant sur des cellules ovariennes de hamster chinois) qui est lié par une liaison covalente à la monométhyle auristatine E, dont le développement a porté sur le Lymphome de Hodgkin et le Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules systémique, récidivants et réfractaires.

ADCETRIS® (brentuximab vedotin) a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 19 août 2011 dans le "treatment of patients with Hodgkin lymphoma after failure of autologous stem cell transplant (ASCT) or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not ASCT candidates and treatment of patients with systemic anaplastic large cell lymphoma after failure of at least one prior multi-agent chemotherapy regimen." La demande d'AMM en Europe est en cours d'évaluation.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères de l'article L.5121-12 b) du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'Afssaps, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée par l'Afssaps à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'Afssaps en concertation avec les Laboratoires TAKEDA.

Ce protocole d'utilisation thérapeutique apporte l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage.

Il décrit les éléments suivants :

- Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;
- Une note d'information thérapeutique destinée aux prescripteurs dans le cadre des ATU nominatives (cf. annexe A) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 2) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 2 et Annexes D) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 3) ;
- Le rôle de chaque partenaire (cf. Chapitre 2).

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP). Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr).

Les Laboratoires TAKEDA ont l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les 3 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'Afssaps, sera transmis par les Laboratoires TAKEDA aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATU, le SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès des Laboratoires TAKEDA qui l'adressent en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

Cellule ATU - Laboratoires TAKEDA – Direction des Affaires Pharmaceutiques

Tel : 01.46.25.12.00

Fax : 01.46.25.11.57

Cellule-ATU@labo-takeda.fr

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis :

- Le formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

3/ Ces fiches sont adressées à l'Afssaps par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Demeb/Espec
Unité ATU

143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11
mail : atu@afssaps.sante.fr

4/ Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'Afssaps envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement ou, précise le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'Afssaps, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- Une fiche de suivi médical (cf. Annexes D) ;
- Un formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

Ces fiches sont adressées à l'Afssaps par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
DEMEB - Espec
Unité ATU

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex
tel : 33 (0)1 55 87 36 11
fax: 33 (0)1 55 87 36 12
mail : atu@afssaps.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'Afssaps adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé aux Laboratoires TAKEDA à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

L'ensemble des fiches d'initiation, de suivi et d'arrêt de traitement sont transmises sans délai par fax à la cellule ATU des Laboratoires TAKEDA :

Cellule ATU – Laboratoires TAKEDA – Direction des Affaires Pharmaceutiques

11-15. quai de Dion Bouton

92816 PUTEAUX Cedex

Tel : 01.46.25.12.00

Fax : 01.46.25.11.57

Cellule-ATU@labo-takeda.fr

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie (cf. Annexes D).

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer aux Laboratoires tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'Afssaps valide avant toute dispensation de SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament aux Laboratoires TAKEDA accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes D).

L'expédition de SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion par les Laboratoires TAKEDA sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

Cellule ATU – Laboratoires TAKEDA – Direction des Affaires Pharmaceutiques

11-15. quai de Dion Bouton

92816 PUTEAUX Cedex

Tel : 01.46.25.12.00

Fax : 01.46.25.11.57

Cellule-ATU@labo-takeda.fr

2.3 Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'Afssaps a mis en place avec les Laboratoires TAKEDA ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'Afssaps évalue tous les 3 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par TAKEDA. Après validation par l'Afssaps, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 3 mois par TAKEDA aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

2.4 Rôle des Laboratoires TAKEDA

Les Laboratoires TAKEDA fournissent un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

Les Laboratoires TAKEDA honorent les commandes de médicaments émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes D).
- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.
- 3- Pour une ATU renouvelée par l'Afssaps, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes D).

Les Laboratoires TAKEDA :

- collectent toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partagent les informations de pharmacovigilance avec le CRPV du CHU de Rennes chargé du suivi national de SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion,
- analysent toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 3 mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffusent, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports validé par l'Afssaps aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

3.1.2 Que déclarer ?

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...),
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

EFFET INDÉSIRABLE

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE :

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU :

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations décrites dans la note d'information thérapeutique.

ABUS :

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

3.1.3 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe D3) en précisant toujours le numéro de l'ATU.

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexe D4).

3.1.4 A qui déclarer ?

Déclarer à:

<p>Laboratoires TAKEDA Service de Pharmacovigilance Tél : 01.46.25.12.00 Fax : 01.46.25.11.57 Email : pharmacovigilance@labo-takeda.fr</p>

3.1.5 Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.

Au décours de chacune des visites prévues par le PUT, dans les autres situations.

3.2 Rôle des Laboratoires TAKEDA

Les Laboratoires TAKEDA collectent les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respectent les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.2.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont les Laboratoires TAKEDA ont connaissance

Les Laboratoires TAKEDA ont l'obligation de transmettre immédiatement :

- tous les effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) survenus en France dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV du CHU de Rennes)
- ainsi que tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays hors Union Européenne ayant été porté à sa connaissance.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice / risque du médicament et nécessitant

d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), les Laboratoires TAKEDA contactent l'Afssaps sans délai et lui transmettent tout document utile (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques de médicaments, le cas échéant).

3.2.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Les Laboratoires TAKEDA établissent tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Après validation par l'Afssaps, Les Laboratoires TAKEDA transmettent tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

3.3 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps prendra connaissance des informations qui lui sont transmises par les Laboratoires TAKEDA ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament. L'Afssaps informe les Laboratoires TAKEDA de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

Par ailleurs, l'Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établis par les Laboratoires TAKEDA avant sa diffusion par ce dernier.

3.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV du CHU de Rennes a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec SGN-35 (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Il est destinataire (via les Laboratoires TAKEDA) des effets indésirables graves transmis à l'Afssaps, des rapports périodiques de synthèse et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02

Annexes D : Fiches de suivi médical :

- D1 : Fiche de demande initiale de traitement
- D2 : Fiche de suivi pendant le traitement
- D3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable
- D4 : Fiche de signalement de grossesse
- D5 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Le brentuximab vedotin est un conjugué anticorps-médicament composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 (produit par la technologie de l'ADN recombinant sur des cellules ovariennes de hamster chinois) qui est lié par une liaison covalente à la monométhyle auristatine E, dont le développement porte essentiellement sur le traitement du lymphome de Hodgkin et le lymphome anaplasique à grandes cellules.

1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon à usage unique contient 50 mg de brentuximab vedotin.

Un ml contient 5 mg de brentuximab vedotin, après reconstitution.

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 3.

2. DONNEES CLINIQUES

2.1 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) doit être administré sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience des chimiothérapies anticancéreuses et dans une unité spécialisée dans l'administration des agents cytotoxiques.

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) doit être administré par perfusion intraveineuse (IV) uniquement et doit être administré par une tubulure IV séparée.

Ne pas administrer sous forme d'injection ou de bolus IV.

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

La durée de la perfusion doit être de 30 minutes.

Les patients traités par le brentuximab vedotin doivent être informés du risque de réaction à la perfusion. Lors de la première perfusion de SGN 35, ils doivent être étroitement surveillés pendant la perfusion et 1 heure après.

Information pour la reconstitution et l'administration (voir annexe 1)

Il n'y a pas d'incompatibilité connue entre le SGN-35 (brentuximab vedotin) et les poches en chlorure de polyvinyle.

La tubulure de perfusion doit être rincée après l'administration avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.

Précautions générales

Une asepsie rigoureuse doit être strictement observée tout au long de la manipulation du SGN-35 (brentuximab vedotin) car celui-ci ne contient pas de conservateur.

Les mesures de sécurité recommandées pour la manipulation et la préparation comprennent notamment le port de vêtements de protection, de gants et l'utilisation de postes de sécurité à flux laminaire vertical.

Les flacons de SGN-35 (brentuximab vedotin) sont à usage unique. Tout flacon partiellement utilisé ou solution diluée doit être éliminé selon les procédures en vigueur dans l'établissement pour l'élimination des déchets médicaux.

Posologie

Le traitement ne pourra être débuté que si le taux de plaquettes est supérieur à 50.000/ μ l et le taux de neutrophiles est supérieur à 1000/ μ l et si le patient ne présente pas de neuropathie sensitive ou motrice de grade \geq à 2.

La posologie recommandée est de 1,8 mg/kg, sans dépasser 180 mg en une seule prise. Cette dose sera administrée sous forme de perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le traitement sera poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptations posologiques

Des adaptations posologiques doivent être envisagées en cas de toxicité et quelle que soit celle-ci.

Tableau 1 : Adaptation posologique recommandée en cas de neuropathie périphérique sensitive ou motrice

Sévérité de la neuropathie périphérique sensitive ou motrice*	
Grade 1	Poursuivre le traitement à la même posologie
Grade 2 (interférant avec la fonction mais pas avec les activités de la vie quotidienne) ou grade 3 (interférant avec les activités de la vie quotidienne)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 , puis réduire la posologie à 1,2 mg/kg et reprendre le traitement
Grade 4 (neuropathie sensitive invalidante ou neuropathie motrice menaçant le pronostic vital ou entraînant une paralysie)	Arrêter le traitement

*Grades basés sur les critères communs de terminologie du NCI pour les événements indésirables v3.0

Tableau 2 : Adaptation posologique recommandée en cas de neutropénie ou de thrombopénie

En cas de Neutropénie	Si le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 1000/\mu\text{L}$: <u>Arrêt</u> du traitement et contrôle de la NFS une fois par semaine. Dès que le taux de PNN sera à nouveau $\geq 1000/\mu\text{L}$, reprise possible du traitement.
En cas de Thrombopénie	Si le taux de plaquettes $< 50.000/\mu\text{L}$: <u>Arrêt</u> du traitement et contrôle de la NFS une fois par semaine. Dès que le taux de plaquettes sera $\geq 50.000/\mu\text{L}$, reprise possible du traitement.

Arrêt du traitement

En cas de survenue d'une toxicité inacceptable, arrêter le traitement.

Populations particulières de patients

Aucune étude n'a été conduite dans des populations particulières de patients.

2.2 Contre-indications

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité cliniquement significative, démontrée précédemment, à la substance active ou à l'un des excipients.
- Femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 2.5).

2.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une infection opportuniste rare du SNC, souvent rapidement progressive et fatale, due au virus JC. Au cours d'un essai clinique aux Etats-Unis, un cas de LEMP est survenu chez un patient. De ce fait, une surveillance régulière pendant toute la période de traitement afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP devra être réalisée chez les patients traités par brentuximab vedotin.

En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu tant que ce diagnostic n'aura pas été exclu. Un examen par un neurologue devra être envisagé. En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste et un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés. Le traitement ne pourra redémarrer qu'après exclusion du diagnostic de LEMP (si nécessaire, en cas de doute clinique, après avoir réitéré les examens cliniques, d'imagerie et/ou biologiques).

Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (ex : symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant remarquer des symptômes dont les patients ne seraient pas conscients.

En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement devra être arrêté définitivement.

En cas d'antécédent de LEMP, le traitement ne doit pas être initié.

Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique, caractérisée par un engourdissement et des picotements des extrémités (mains, pieds) a été rapportée chez certains patients traités par le brentuximab vedotin. Une neuropathie périphérique motrice a été moins fréquemment observée. Selon le grade de cette neuropathie, une adaptation posologique (pouvant aller jusqu'à l'arrêt de traitement) pourra être réalisée (voir rubrique 2.1, tableau 1).

Pour les patients qui développent des douleurs neuropathiques, caractérisées par des douleurs à type de brûlures, des douleurs lancinantes, à type de fourmillements ou sourdes, s'accompagnant généralement d'une hypersensibilité au toucher normal, un traitement symptomatique peut être proposé. Cependant, les traitements symptomatiques n'auront pas d'effet sur la perte de sensation.

Hématologie

Le traitement ne pourra être débuté que si le taux de plaquettes est supérieur à 50.000/ μ l et le taux de neutrophiles est supérieur à 1000/ μ l.

Une surveillance de la numération formule sanguine (NFS) devra être réalisée avant chaque perfusion afin de détecter une éventuelle myélosuppression.

Les patients doivent être avertis du risque d'infections graves en cas de neutropénie ou de saignement en cas de thrombopénie.

Fonction immunitaire

Le brentuximab vedotin reconnaît l'antigène CD30 à la surface des cellules tumorales et des lymphocytes T activés normaux. Dans les études de toxicologie non clinique, une hypocellularité de la moelle osseuse et une déplétion lymphoïde du thymus ont été observées chez le rat et le singe. Il est possible que la liaison du brentuximab vedotin aux lymphocytes T CD30-positifs puisse rendre ces cellules inefficaces, aboutissant à des modifications de la fonction immunitaire.

Les patients traités par le brentuximab vedotin doivent être surveillés étroitement afin de détecter toute modification de la fonction immunitaire (par exemple : infections opportunistes).

Réactions liées à la perfusion

Le brentuximab vedotin est administré par perfusion IV. La perfusion peut entraîner des réactions d'hypersensibilité qui peuvent être fatales si elles ne sont pas prises en charge de manière rapide et appropriée.

Les patients traités par le brentuximab vedotin doivent être informés du risque de réaction à la perfusion. Lors de la première perfusion de SGN 35, ils doivent être étroitement surveillés pendant la perfusion et 1 heure après.

Les patients qui présentent des réactions liées à la perfusion de grade 1 ou 2 peuvent recevoir d'autres perfusions, avec une prémédication appropriée. Celle-ci devra être réalisée 30 à 60 minutes avant chaque perfusion de SGN 35.

La prémédication pourra comporter du paracétamol per os associé à un anti-histaminique ou être réalisée selon les recommandations standard. L'usage de corticostéroïdes n'est pas recommandé.

Après des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4, la poursuite du traitement sera à réévaluer en fonction du bénéfice clinique.

Hyperglycémie

Dans l'étude SG035-0002¹, 8 des 44 patients traités ont présenté comme évènement indésirable, une hyperglycémie. L'intensité de la plupart de ces hyperglycémies a été de grade 1. Pour les 2 évènements indésirables graves (EIG) d'hyperglycémie rapportés, le délai médian d'apparition après le premier traitement a été de 17 jours.

De ce fait, il est recommandé de contrôler la glycémie chez les patients présentant une hyperglycémie ou un diabète.

Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)

Un cas de SSJ a été rapporté dans l'étude SG035-0003². Le SSJ a été signalé comme imputable au brentuximab vedotin même si le patient recevait simultanément un autre médicament connu pour être responsable de SSJ (AINS). Ce patient n'a plus reçu d'autres doses de brentuximab vedotin.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Le SLT est rapporté chez des patients atteints de leucémies aiguës ou de lymphomes non hodgkiniens de haut grade après l'instauration d'un traitement cytotoxique. Un cas de SLT a été rapporté dans l'étude SG035-0004³. L'évènement n'a pas menacé le pronostic vital et s'est résolu sous traitement spécifique en 4 jours. Le patient a ensuite poursuivi son traitement par le brentuximab vedotin.

2.4 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée à ce jour.

2.5 Fécondité, grossesse et allaitement

Les effets du brentuximab vedotin sur l'embryogénèse, la reproduction et la spermatogénèse chez l'être humain ne sont pas connus.

On ne dispose par ailleurs d'aucune donnée sur les effets du brentuximab vedotin chez la femme enceinte. Les femmes susceptibles de procréer et les hommes fertiles doivent donc être informés qu'ils doivent utiliser une méthode efficace de contraception au cours du traitement par le brentuximab vedotin et pendant une période de 3 mois après la fin de celui-ci.

On ne dispose par ailleurs d'aucune donnée sur les effets du brentuximab vedotin chez la femme enceinte ou qui allaite. De ce fait, l'utilisation du brentuximab vedotin dans ces cas n'est pas indiqué.

2.6 Effets indésirables

Le profil de tolérance du SGN-35 (brentuximab vedotin) est basé sur les données issues des essais cliniques.

Les effets indésirables graves ont été les suivants :

Atteintes hématologiques

- neutropénie fébrile
- neutropénie*

Affections gastro-intestinales

- diarrhée*
- nausées*
- vomissements
- douleur abdominale

Modifications biologiques

- déséquilibre électrolytique
- hypercalcémie
- hyperglycémie

Atteintes infectieuses

- fièvre*
- choc septique

¹ Study SG035-0002: Phase 1 Study Brentuximab Vedotin Alone and in Combination with Gemcitabine (Dosing q1wk)

² A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

³ A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL)

- bactériémie à *Staphylococcus*
- pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*

Atteintes neurologiques

- leucoencéphalopathie multifocale progressive
- neuropathie périphérique motrice
- neuropathie périphérique sensitive*

Affections cardio-respiratoires

- embolie pulmonaire
- infarctus du myocarde

Troubles généraux

- fatigue*
- réaction anaphylactique
- syndrome de Stevens-Johnson
- syndrome de lyse tumorale

*effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par le SGN-35.

Les effets indésirables considérés par l'investigateur comme imputables au SGN-35 (brentuximab vedotin) sont énumérés dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes et groupe de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Tableau 3. Effets indésirables très fréquents et fréquents rapportés au cours de l'essai clinique SGN35-0001⁴ chez les patients traités par le SGN-35 (brentuximab vedotin).

Classe de systèmes d'organes	
Infections et infestations	<i>Fréquent</i> : Infection des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Très fréquent</i> : Neutropénie <i>Fréquent</i> : Anémie
Affections psychiatriques	<i>Fréquent</i> : Insomnie
Affections du système nerveux	<i>Très fréquent</i> : Neuropathie périphérique, céphalées
Affections cardiaques	<i>Fréquent</i> : Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Très fréquent</i> : Toux
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : Diarrhée, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Très fréquent</i> : Sueurs nocturnes <i>Fréquent</i> : Alopécie
Affections musculo-squelettiques	<i>Fréquent</i> : Dorsalgie, douleurs dans les extrémités, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : Fatigue, pyrexie

3 Données pharmaceutiques

Présentation :

Le SGN-35 se présente sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée, blanc à blanc cassé, conditionnée en flacons à usage unique de 50 mg de brentuximab vedotin.

⁴ Phase 1 Brentuximab Vedotin Monotherapy Dose-escalation

Liste des excipients

Acide citrique monohydraté, Citrate de sodium dihydraté, α,α -tréhalose dihydraté, Polysorbate 80.

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température entre 2 et 8°C.

4 Conditions de prescription et de délivrance

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Information pour la reconstitution et l'administration du SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

1. Administration

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) doit être administré sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience des chimiothérapies anticancéreuses et dans une unité spécialisée dans l'administration des agents cytotoxiques, à l'hôpital, par perfusion intraveineuse de 30 minutes, toutes les 3 semaines à la dose de 1.8 mg/kg.

Ne pas administrer sous forme d'injection ou de bolus IV.

Administrer par une tubulure IV séparée.

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Les patients traités par le brentuximab vedotin doivent être informés du risque de réaction à la perfusion. Lors de la première perfusion de SGN 35, ils doivent être étroitement surveillés pendant la perfusion et 1 heure après.

2. Reconstitution

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) doit être préparé dans les conditions habituelles d'asepsie recommandées pour la manipulation et la préparation de cytotoxiques.

Tout flacon partiellement utilisé doit être éliminé selon les procédures appropriées d'élimination des médicaments.

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) doit être reconstitué avec 10,5 ml d'eau pour préparations injectables (EPPI).

La solution reconstituée sera diluée dans une poche pour perfusion contenant 150 ml de chlorure de sodium à 0,9%.

Avant l'administration, le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement pour rechercher toute particule et décoloration anormale.

Instructions pour la préparation des flacons de 50 mg :

1. Calcul de dose : $(1,8 \text{ mg / kg}) \times \text{poids du patient en kg} = \text{dose en mg}$.
2. Prenez le nombre de flacons nécessaires ($= \text{dose en mg} / 50 \text{ mg}$).
3. Ajoutez au lyophilisat, 10.5 ml d'eau pour préparation injectable (EPPI) par flacon. Dirigez le flux d'EPPI vers la paroi du flacon.
4. Secouez doucement le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. Le flacon ne doit pas être secoué ou agité énergiquement car cela peut provoquer la formation d'agrégats.
5. De légères "bulles" peuvent être observées dans la solution lors de la reconstitution. Laissez reposer le flacon reconstitué pendant une minute pour leur permettre de se dissiper. Le produit reconstitué doit être incolore, limpide sans particules visibles, avec un volume total de 11 ml.

La concentration après reconstitution = 5 mg /ml

6. Prélevez la quantité appropriée de solution reconstituée de SGN-35 ($= \text{dose en mg} / 5 = x \text{ ml}$) et diluez-la dans une poche de perfusion de 150 ml (PVC ou EVA) de chlorure de sodium à 0,9% injectable.

7. Remuez doucement la poche de perfusion. NE PAS AGITER. Après dilution, le SGN-35 doit être utilisée le jour même.

NB : Si le poids du patient est supérieur à 100 kg, le calcul de la dose doit utiliser 100 kg soit 180 mg.

3. Données pharmaceutiques

SGN-35 (brentuximab vedotin) poudre pour solution pour perfusion intraveineuse est un lyophilisat stérile, sans conservateur, blanc-blanc cassé.

Les excipients sont : tréhalose, citrate de sodium et polysorbate 80.

4. Modalités de conservation

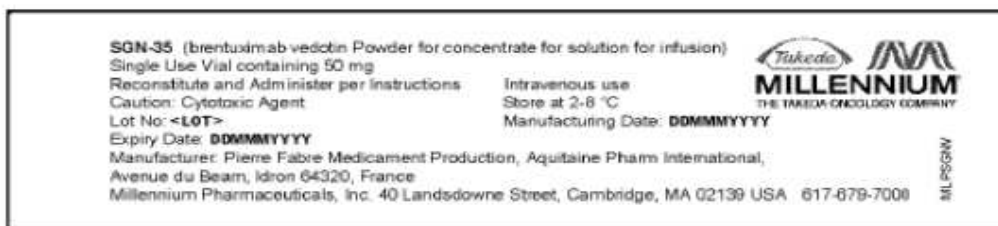
Les flacons de SGN-35 (brentuximab vedotin) ne contiennent pas de conservateur et doivent être conservés entre 2 et 8°C.

Après reconstitution, le SGN-35 (brentuximab vedotin) ne doit pas être conservé à température ambiante mais au réfrigérateur et doit être utilisé dans la journée.

A conserver à l'abri de la lumière jusqu'à utilisation.

5. Emballage et l'étiquetage

Les flacons de SGN-35 (brentuximab vedotin) sont conditionnés en boîte de 10 flacons à usage unique.



Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Votre médecin vous a proposé un traitement par **SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice dont le texte est reproduit ci-après.

SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en vue de sa mise à disposition exceptionnelle en France avant sa mise sur le marché. Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux Laboratoires **TAKEDA** et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) du CHU de Rennes en charge du suivi national de ce médicament.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Note d'information destinée au patient

SGN-35 (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution pour perfusion

- *Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.*
- *Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.*
- *Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.*
- *Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.*
- *Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.*

Dans cette notice :

1. **Quelles sont les informations à connaître sur le SGN-35 ?**
2. **Comment est utilisé SGN-35 ?**
3. **Quels sont les effets indésirables éventuels ?**
4. **Informations supplémentaires**
5. **Comment se conserve le SGN-35 ?**

Respecter attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice.

1. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE SUR LE SGN-35 (brentuximab vedotin) ?

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) est utilisé dans certaines pathologies cancéreuses et a déjà été administré, dans le cadre de recherches biomédicales, à plus de 200 sujets souffrant de la maladie de Hodgkin.

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) appartient à la famille des anticorps-médicaments. Ces médicaments sont composés de deux parties : une partie qui cible les cellules cancéreuses (l'anticorps) et l'autre partie qui tue les cellules (le médicament de chimiothérapie).

Les anticorps sont des protéines qui font partie du système immunitaire. Ils sont capables de se lier à des cibles spécifiques présentes dans les cellules et de les attaquer. La partie anticorps du SGN-35 se lie à une cible appelée CD30. Le CD30 est une grosse molécule présente dans certaines cellules cancéreuses (dont celles de la maladie de Hodgkin) et dans certaines cellules saines du système immunitaire.

L'élément du SGN-35 qui tue les cellules est un médicament de chimiothérapie appelé monométhyl auristatine E (MMAE). Il est capable de tuer les cellules auxquelles la partie anticorps du SGN-35 se lie.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes une femme susceptible de procréer ou un homme dont la partenaire est une femme susceptible de procréer, vous devrez utiliser durant le traitement et 30 jours après la fin du traitement une méthode efficace de contraception. Votre médecin vous prescrira une méthode de contraception appropriée.

Si vous êtes enceinte ou, dans le cas des hommes, si votre partenaire est enceinte pendant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt du traitement, vous devrez en informer immédiatement votre médecin.

Fertilité masculine

Les effets du brentuximab vedotin sur l'embryogénèse, la reproduction et la spermatogénèse chez l'être humain ne sont pas connus. De ce fait, vous devez utiliser durant le traitement et 30 jours après la fin du traitement une méthode efficace de contraception.

2. COMMENT EST UTILISE SGN-35 (brentuximab vedotin) ?

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) est administré, à l'hôpital, par perfusion intraveineuse, toutes les 3 semaines à la dose de 1.8 mg/kg, sous surveillance médicale.

Surveillance pendant le traitement par SGN-35

Vous aurez régulièrement des contrôles sanguins pendant le traitement. Ils permettront de vérifier le taux de cellules sanguines : globules blancs, globules rouges et plaquettes....

3. QUELS SONT LES RISQUES ET EFFETS SECONDAIRES ASSOCIES AU SGN-35 (brentuximab vedotin)

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) peut provoquer des effets indésirables. Vous pourrez développer tous les effets secondaires connus, certains d'entre eux ou aucun. Il y a également un risque que des effets indésirables rares ou inconnus puissent apparaître. Vous serez étroitement surveillé(e) par l'équipe médicale afin de détecter tout effet secondaire éventuel. Des traitements médicaux ou autres pourront vous être proposés pour stopper ou réduire ces effets. Certains effets secondaires peuvent disparaître après l'arrêt du médicament mais, dans certains cas, il pourrait y avoir des effets graves à long terme, voire même permanents. Il est même possible qu'un effet secondaire soit mortel.

Effets secondaires fréquents

Les effets secondaires suivants ont été fréquemment observés chez les patients souffrant de cancer traités par le SGN-35 (brentuximab vedotin) au cours des études cliniques :

- | | |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| - Fatigue | - Perte de cheveux |
| - Fièvre | - Constipation |
| - Diarrhée | - Toux |
| - Nausées | - Sueurs nocturnes |
| - Diminution du nombre de globules blancs | - Maux d'estomac |
| - Diminution du nombre de globules rouges | - Troubles du sommeil |
| - Infection des voies respiratoires supérieures | - Douleurs articulaires |
| - Accélération de la fréquence cardiaque | - Mal au dos |
| - Maux de tête | - Vomissements |
| - Troubles neurologiques dans les bras et les jambes | - Douleurs dans les bras et les jambes |
| - Eruptions cutanées sévères et démangeaisons | |

Risque d'infection : une baisse du nombre de globules blancs peut vous rendre moins résistant(e) aux infections, en particulier aux infections bactériennes sévères. En cas de fièvre, de maux de gorge, de difficultés à respirer et/ou de lésions douloureuses (ulcères) autour de la bouche et/ou de l'anus, il est très important d'en informer votre médecin.

La survenue d'un rare type d'infection virale cérébrale appelée leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée chez un patient ayant reçu SGN-35 (brentuximab vedotin) aux cours d'un essai clinique aux Etats-Unis. La LEMP conduit souvent à une invalidité sévère ou au décès. **Informez votre famille ou les personnes prenant soin de vous et de votre traitement.** Vous pourriez présenter des symptômes dont vous pourriez ne pas vous apercevoir vous-même. Votre médecin pourrait avoir besoin d'évaluer vos symptômes afin d'écartier une LEMP ou d'autres infections.

Neuropathie périphérique : certains patients traités par le SGN-35 (brentuximab vedotin) souffrent de neuropathie périphérique, c'est-à-dire de troubles de la fonction neurologique dans les bras et les jambes. Une neuropathie périphérique est observée en cas de lésion dans les nerfs qui véhiculent l'information responsable de la contraction des muscles ou de sensations telles que le toucher, la vibration, la douleur et la température. Les symptômes rapportés par les patients concernés vont d'un engourdissement et de picotements dans les mains et/ou les pieds (sensation de fourmis) à une fonction neurologique anormale rendant la marche difficile.

Autres effets secondaires majeurs

Les effets secondaires graves ou pouvant menacer le pronostic vital suivants ont été rapportés dans de rares cas chez des patients traités par le SGN-35 (brentuximab vedotin). Il s'agit de :

- Crise cardiaque sans séquelles
- Réaction allergique sévère (sifflement respiratoire ou difficultés à respirer, urticaire, démangeaisons, oedème (gonflement)) pendant ou peu de temps après le traitement par le SGN-35, nécessitant la consultation en urgence d'un médecin
- Forte diminution du nombre de globules blancs, fièvre et infection, pouvant avoir une issue fatale
- Taux élevé de sucre dans le sang nécessitant un traitement médical
- Eruption cutanée douloureuse sur une vaste zone de peau (syndrome de Stevens- Johnson) : le syndrome de Stevens-Johnson est une maladie rare qui peut menacer le pronostic vital et qui nécessite la consultation en urgence d'un médecin. Vous devez vous rendre aux urgences d'un hôpital si vous développez l'un des signes ou symptômes suivants : douleur cutanée inexpliquée s'étendant sur toute la peau, vésicules sur la peau et les muqueuses, urticaire, gonflement de la langue, éruption cutanée étendue de couleur rougeâtre ou violacée ou desquamation inexpliquée de la peau

- Le syndrome de lyse tumorale est une complication qui peut menacer le pronostic vital. Ce phénomène, qui est lié à la destruction des cellules cancéreuses, apparaît quelques jours après le début du traitement anticancéreux et peut entraîner des complications telles que nausées, vomissements, oedème, essoufflement, troubles du rythme cardiaque et insuffisance rénale aiguë.

4. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Le SGN-35 (brentuximab vedotin) est une solution stérile, sans conservateur, prévu pour être administré par voie intra-veineuse. Le flacon contient : SGN-35, tréhalose, citrate de sodium, polysorbate 80.

5 COMMENT SE CONSERVE LE SGN-35 (brentuximab vedotin) ?

Les flacons de SGN-35 (brentuximab vedotin) doivent être conservés entre 2 et 8 °C.

Il est recommandé que SGN-35 (brentuximab vedotin) soit protégé des rayons du soleil jusqu'à utilisation.

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02

Disponible sur le site internet de l'afssaps : WWW.afssaps.fr



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT

Code de la Santé Publique Article. L. 5121-12 b) - Articles R. 5121-70, R.5121-73 et R.5121-74

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé	
Date de la demande _ _ _ _ _ _ _ _ _ J J M M A A A A	Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente <input type="text"/>
DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU : FAX : 01 55 87 36 12 TÉL. : 01 55 87 36 11/36 13 atu@afssaps.sante.fr	Nom du Pharmacien :
	Email :
	Tél : <input type="text"/>
	Fax : <input type="text"/>
Signature	Cachet de la Pharmacie d'établissement

À remplir par le Médecin prescripteur responsable				
Médicament concerné		Patient		Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (en majuscules) :		Forme :	Nom : (3 prem. lettres) _ _ _	Age : <input type="text"/>
Dosage :	Posologie :	Durée du traitement :	Prénom : (2 prem. lettres) _ _	Poids : <input type="text"/>

Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) :

En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :

- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'Afssaps toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient. Date : _ _ _ _ _ _ _ _ _ J J M M A A A A	Nom du médecin prescripteur :	Cachet du Médecin
	Service :	
	Tél : <input type="text"/>	
	Email : _____@_____	
	Signature :	

► Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.
 Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 9 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Effacer tout

IMPRIMER

Annexes D : Fiches de suivi médical

- D 1 : Fiche de demande initiale de traitement
- D 2 : Fiche de suivi pendant le traitement
- D 3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu
- D 4 : Fiche de signalement de grossesse
- D 5 : Fiche d'arrêt de traitement

Il est rappelé qu'un contrôle biologique (NFS, plaquettes) ainsi qu'une évaluation clinique (recherche d'apparition d'une neuropathie) devra être réalisé avant chaque perfusion, toutes les 3 semaines et que le traitement ne pourra être débuté ou poursuivi que :

- si le taux de plaquettes est supérieur à 50.000/ μ l,
- le taux de neutrophiles est supérieur à 1000/ μ l
- et si le patient ne présente pas une neuropathie périphérique sensitive ou motrice de grade \geq à 2.

ANNEXE D.1

Fiche de demande initiale de traitement

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT – D1

Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet*) : Date : _____ Signature _____ <small>*précisant spécialité</small>	Initiales patient : _____ Date de naissance : _____ (JJ/MM/AA) Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pathologie du patient Date de diagnostic initial : _____ mois / année

<input type="checkbox"/> Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique, confirmé histologiquement
<input type="checkbox"/> Lymphome de Hodgkin CD30+ réfractaire ou récidivant, confirmé histologiquement
<input type="checkbox"/> autre (préciser) _____

Localisations métastatiques :

Diabète	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Neuropathie périphérique sensitive / motrice	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non si oui : grade* 1 2 3 4 *selon NIH-NCI CTCAE v 4.03
Autre pathologie associée (préciser).....		

CE MEDICAMENT EST CONTRE INDIQUE EN CAS DE GROSSESSE (cf. § 2.2 de la Note d'Information Thérapeutique destinée au prescripteur)
 Méthode efficace de contraception (hommes et femmes) à mettre en place avant le traitement et à poursuivre jusqu'à 30 jours après l'arrêt de celui-ci : Oui Non NA

Traitements antérieurs	Oui	Non	Type	Date
Transplantation autologue / hétérologue				
Chimiothérapie				

Examens biologiques*	Date	Valeur	Unité
Taux de neutrophiles			
Taux de plaquettes			
Glycémie (si patient diabétique)			

* bilan datant de moins de 1 mois

Traitement prescrit

➤ SGN-35, posologie : _____ mg/kg > Date prévue d'administration :
➤ Traitements associés :

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande initiale avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
 Unité ATU
 143-147 boulevard Anatole France
 93285 Saint Denis Cedex
 Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée aux LABORATOIRES TAKEDA avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS au fax : 01.46.25.11.57

ANNEXE D.2

Fiche de suivi pendant le traitement

ANNEXE D.3

Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

FICHE D'EFFET INDESIRABLE GRAVE OU INATTENDU – D3

LTI _____
 Cadre réservé à Takeda

1- NOTIFICATEUR

Nom : _____ Téléphone : _____
 Adresse : _____

2- DONNÉES PATIENT

a- N° ATU Nominative b- Nom Prénom c- SEXE d- AGE e- TAILLE f- POIDS

M F ans cm kg

g- ANTÉCÉDENTS PERTINENTS (médicaux, sociaux, familiaux, médicamenteux, etc.)

.....

3- EFFETS INDÉSIRABLES

a- CRITERE DE GRAVITE : AUCUN OU cocher ci-dessous la (ou les) case(s) appropriée(s) :

Décès Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation Anomalie congénitale ou Malformation néonatale

Mise en jeu du pronostic vital Incapacité ou invalidité permanente ou significative Evénement médicalement important requérant une intervention médicale

b- DESCRIPTION ET CHRONOLOGIE DES EFFETS

Description (diagnostic et/ou symptômes, chronologie, évolution et complications éventuelles) :

.....

INTENSITÉ*	DATE DE DÉBUT :			EN COURS	DATE DE FIN (si connue) :			DURÉE APPROXIMATIVE (entourer l'unité)
	Jour	Mois	Année		Jour	Mois	Année	
				<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON				Jours / Heures / Minutes

* Intensité : 1 : légère ; 2 : modérée ; 3 : sévère

4- TRAITEMENTS : MÉDICAMENTS PRIS AU MOMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES (traitements suspectés et concomitants) :

	Nom du produit	Indication	Posologie	Voie	De (jj/mm/aa)	A (jj/mm/aa)	En cours
1							<input type="checkbox"/>
2							<input type="checkbox"/>
3							<input type="checkbox"/>
4							<input type="checkbox"/>
5							<input type="checkbox"/>

Pour le Brentuximab Vedotin : Numéro de lot : _____ , date d'expiration : _____

COMPLÉTER CE FORMULAIRE POUR TOUT EFFET INDESIRABLE ET L'ADRESSER AUX LABORATOIRES TAKEDA (PHARMACOVIGILANCE) DANS LES 24 HEURES SUIVANT LA DATE DE CONNAISSANCE PAR FAX AU 01.46.25.11.57

**FICHE EFFET INDESIRABLE
 GRAVE OU INATTENDU (D3)**

Nom Notificateur

N° ATU Nominative

Nom Prénom

5- MESURE(S) PRISE(S) (plusieurs choix possibles)

- Aucune Hospitalisation
 Arrêt définitif du (des) traitement(s) suspecté(s) Réduction de la posologie (*préciser*) : Posologie : _____
 Traitement correcteur Interruption du (des) traitement(s) suspecté(s)
 (*compléter le tableau ci dessous*)

du au

Nom du produit	Posologie	Voie d'adm.	De (jj/mm/aa)	A (jj/mm/aa)

PRÉCISER CI-DESSOUS TOUTE MESURE MÉDICALE PRISE POUR TRAITER LES EFFETS, AUTRE QUE MÉDICAMENTEUSE (chirurgie...)

• **SI HOSPITALISATION :** DATE D'ADMISSION : DATE DE SORTIE :

• **INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES : JOINDRE LES DOCUMENTS SUIVANTS, SI DISPONIBLES (en anonymisant le nom du patient):**

- CR d'hospitalisation CR des examens complémentaires (analyses biologiques, ECG, explorations, etc.)

• **RÉADMINISTRATION DU (DES) TRAITEMENT(S) SUSPECTÉ(S)** OUI NON

Traitement	Posologie	Date de réadministration	Date de fin	Réapparition de l'effet
				<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> inconnu
				<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> inconnu
				<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> inconnu

6- ÉVOLUTION (À CE JOUR)

- Guérison Date de guérison
 Guérison avec séquelles, *préciser* : _____
 Patient non encore rétabli } (*donner toute information complémentaire dès que possible, SVP.*)
 Inconnue }
 Décès du patient Date Cause du décès :
 Autre, *préciser* : _____

7- ÉVALUATION DE LA RELATION ENTRE L'EFFET INDÉSIRABLE ET BRENTUXIMAB VEDOTIN

- L'EFFET INDÉSIRABLE EST-IL RAISONNABLEMENT RELIÉ AU BRENTUXIMAB VEDOTIN ? NON OUI
 • EXISTE T-IL SELON VOUS UNE AUTRE CAUSE POSSIBLE ? NON OUI (*si oui, préciser ci dessous*)
 Autre traitement suspecté (*indiquer le numéro de la ligne du tableau § 4 :* _____)
 Pathologie traitée
 Autre, *préciser* : _____

Date : **Signature et cachet du Notificateur :**

ANNEXE D.4

Fiche de signalement de grossesse

**FICHE DE PHARMACOVIGILANCE
ANTECEDENTS ET DEBUT DE GROSSESSE – D4**

Spécialité :

N° dossier :

LTi _____
Cadre réservé à Takeda

N° ATU nominative :	<i>(si applicable)</i>
----------------------------	------------------------

1- MEDECIN

Nom et prénom :		Cachet	
Spécialité :			
Adresse :			
Téléphone :			
		Date et signature	

2- INFORMATIONS SUR LE COUPLE

2.1- Patiente :

Initiales	Date de naissance	Age	Poids	Taille
Nom Prénom		ans	Kg	cm
Activité professionnelle :			Date des dernières règles	
Date de diagnostic de la grossesse	Age échographique	Date présumée de début de grossesse	Accouchement prévu le	
	SA			
Profils	Rhésus : <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif	Tabac <input type="checkbox"/> cigarettes/j	Alcool <input type="checkbox"/>verres/j	
		Toxicomanie <input type="checkbox"/>	Précisez :	

Antécédents gynécologiques / obstétricaux

Contraception	Cycle régulier	Traitement pour stérilité	Geste	Pare	F.C.S *	I.V.G *	I.T.G *	Mort <i>in utero</i> *
<input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Locale <input type="checkbox"/> DIU	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non						
Nombre d'enfants vivants normaux :				*Préciser :				
Nombre d'enfants vivants malformés* :								
Nombre d'enfants décédés* :								

Sérologies	H.I.V. <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	Toxoplasmose <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu
	Hépatite <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	Rubéole <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu
	Antigène HbS <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Inconnu	

Maladies traitées ou non

H.T.A.	Epilepsie	Diabète	Maladie psychiatrique
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

ANNEXE D.5

Fiche d'arrêt de traitement

FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT – D5

Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet*) : Date : _____ Signature _____	Initiales patient : - Date de naissance : _____ (JJ/MM/AA) Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* précisant spécialité	
• Date d'arrêt du traitement :	
• Date de dernière administration de SGN-35 :	Préciser le cycle :
• Posologie de SGN-35 au moment de l'arrêt :	mg/kg

MOTIF DE L'ARRET DU TRAITEMENT (COCHER UNE SEULE CASE) :		
• Progression de la maladie :	<input type="checkbox"/>	préciser la date :
• Décès :	<input type="checkbox"/>	préciser la date : préciser la cause du décès :
• Effet indésirable (grave ou non) :	<input type="checkbox"/>	En cas d'effet indésirable grave ou inattendu, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu » (voir Annexe D) et la faxer <u>dans les 24 heures au plus tard</u> à la Pharmacovigilance des laboratoires Takeda.
• Découverte d'une grossesse :	<input type="checkbox"/>	compléter la « fiche de signalement d'une grossesse » et la joindre à cette fiche (voir Annexe D)
• Perdu de vue :	<input type="checkbox"/>	préciser la date :
• Décision du médecin / du patient / de la famille :	<input type="checkbox"/>	préciser la date :
• Autre raison :	<input type="checkbox"/>	préciser la date : préciser la raison : _____

FICHE A TRANSMETTRE AU PHARMACIEN DE L'ETABLISSEMENT QUI TRANSMETTRA AUX LABORATOIRES TAKEDA DANS LES 24 HEURES SUIVANT LA DATE DE CONNAISSANCE PAR FAX AU 01.46.25.11.57