omedit ILE DE FRANCE
JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

Brentuximab Vedotin

Nom commercial :

ADCETRIS®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version : 23

Création : Décembre 2012
Révision : Mars 2023

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques ; autres agents antinéoplasiques ; anticorps monoclonaux, code ATC : L01FX05

MAJ 04/2022 EXTRAITS RCP- Source : EMA /EPAR révision 34 du 13/03/2023

Attention aux risques de sepsis, de choc septique et d'hépatotoxicité (élévation des transaminases)

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

- Liste I
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux médecins spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang
- Médicament orphelin (15/01/2009)

POSOLOGIE

Surveiller les patients **pendant et après** la perfusion[1].
Numération formule sanguine à réaliser **avant chaque perfusion**.

Population	Posologie/ voie d'administration	Surveillance particulière
Lymphome Hodgkinien (LH) avec risque accru de récidive ou de progression	**1,8 mg/kg,** par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.	Instauration après rétablissement de l'ASCT sur la base d'une évaluation clinique. Maximum de 16 cycles de traitement.
LH récidivant ou réfractaire de l'adulte		Reprise de traitement pour les patients précédemment répondeurs : dans certains cas, le traitement peut être initié à la dernière dose tolérée. A poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients qui obtiennent au moins une stabilisation de la maladie doivent recevoir un minimum de 8 cycles et un maximum de 16 cycles
LH en 2nde ligne avant greffe autologue de cellules souches en association à une chimiothérapie standard chez enfant, adolescent et adulte		
Lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques (LAGCs) récidivant ou réfractaire		
Lymphome T périphérique CD30+ chez l'adulte non précédemment traité, en association au CHP après accord d'un centre ayant accès à une RCP d'expertise lymphome pouvant valider l'indication[2]		6 à 8 cycles de traitement Prophylaxie primaire avec G-CSF recommandée dès la 1ère dose chez tous les patients

[1] *Baxley AA, Kumm DE, Bishop CB, Medina PJ, Holter-Chakrabarty J, Severe infusion reactions to brentuximab vedotin in two patients with Hodgkin lymphoma previously treated with allogeneic stem cell transplantation, J Oncol Pharm Pract. 2012 Nov 15.*
[2] CHP : cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone.

Lymphome T cutané[3]			Maximum de 16 cycles de traitement.
LH non précédemment traité en association à une chimiothérapie (AVD)[4]		**1,2 mg/kg,** par perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours	Prophylaxie primaire par G-CSF recommandée dès la 1ère dose. Total de 6 cycles.
Patients > 100kg		Utiliser 100 kg pour le calcul de la dose.	
Insuffisance rénale (IR)	Traitement en **monothérapie**	**IR sévère** : **1,2 mg/kg** par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.	Surveillance étroite
	Traitement en **association** à une chimiothérapie	**IR sévère**: **à éviter**.	Surveillance étroite Absence de données chez les patients avec une créatininémie ≥2,0mg/dl et/ou clairance de la créatinine≤40ml/mn.
Insuffisance hépatique (IH)	Traitement en **monothérapie**	**IH sévère : 1,2 mg/kg** par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.	Surveillance étroite.
	Traitement en **association** à une chimiothérapie	**IH légère** : - En association avec AVD : **0,9 mg/kg** par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines. - En association avec CHP : 1,2 mg/kg par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. **IH modéré/sévère** : **à éviter**.	Surveillance étroite. Absence de données chez les patients avec une bilirubine totale >1,5 fois la LSN (à l'exception du syndrome de Gilbert) ou ASAT/ALAT>3 fois LSN ou >5 fois LSN si leur élévation peut être raisonnablement associée à la présence de LH dans le foie.
Sujets âgés (≥65 ans)	Mêmes recommandations que pour les adultes		
Population pédiatrique (<18 ans)	Aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Sécurité et efficacité non établies. Dans les études précliniques conduites chez l'animal, une déplétion du thymus a été observée.		

Adaptations posologiques

- **Neutropénie**

Si une neutropénie se développe au cours du traitement, reporter le traitement.
Les adaptations posologiques recommandées sont indiquées ci-dessous**.**

[3] Agrément aux collectivités dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM « mycosis fongoïde et lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur ».
[4] AVD : doxorubicine, vinblastine, dacarbazine. SMR insuffisant, non agréée aux collectivités.

	Monothérapie	Traitement en association[5]
Grade de sévérité de la neutropénie (signes et symptômes	**Modification du schéma posologique**	
Grade 1 (<LIN-1500/mm^3 ; 1,5 x 10^9/l) ou Grade 2 (<1500-1000/mm^3 ; <1,5-1,0 x 10^9/l)	Poursuivre le traitement à la même posologie.	Une prophylaxie primaire par G-CSF est recommandée dès la 1ère dose chez tous les patients recevant le traitement en association. Poursuivre le traitement à la même posologie.
Grade 3 (<1000-500/mm^3 ; <1,0-0,5 x 10^9/l) ou Grade 4 (<500/mm^3 ; <0,5 x 10^9/l)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité retourne au grade ≤ 2 ou soit revenue à la situation initiale, puis reprendre le traitement à la même posologie[b]. Envisager un support par facteur de croissance (GCSF ou GM-CSF) lors des cycles ultérieurs pour les patients qui développent une neutropénie de grade 3 ou 4.	

a. Grades basés sur les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) v3.0 ; voir neutrophiles/granulocytes ; LIN = limite inférieure de la normale.
b. Les patients qui développent une lymphopénie de grade 3 ou 4 peuvent poursuivre le traitement sans interruption

- **Neuropathie périphérique**

Les adaptations posologiques recommandées en cas d'apparition sous traitement ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique sensitive ou motrice sont indiquées dans le ci-dessous

	Monothérapie	Traitement en association avec AVD	Traitement en association avec CHP
Grade de sévérité de la neuropathie périphérique sensitive ou motrice	**Modification du schéma posologique**		
Grade 1 (paresthésie et/ou perte des réflexes, sans perte de la fonction)	Poursuivre le traitement à la même posologie.	Poursuivre le traitement à la même posologie.	Poursuivre le traitement à la même posologie.
Grade 2 (interférant avec la fonction mais pas sur les activités de la vie quotidienne)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité retourne au grade ≤1 ou soit revenue à la situation initiale puis reprendre le traitement à la posologie réduite de 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.	Diminuer la dose à 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg toutes les 2 semaines.	Neuropathie sensitive : Poursuivre le traitement à la même posologie. Neuropathie motrice : Diminuer la dose à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines.
Grade 3 (interférant avec les activités de la vie quotidienne)		Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité retourne au grade ≤2 puis reprendre le traitement à la posologie réduite de 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg toutes les 2 semaines.	Neuropathie sensitive : Diminuer la dose à 1,2 mg/kg jusqu'à un maximum de 120 mg toutes les 3 semaines. Neuropathie motrice : Arrêter le traitement.

[5] Une prophylaxie primaire avec G-CSF est recommandée dès la 1ère dose chez tous les patients recevant un traitement en association.

Grade 4 (neuropathie sensitive invalidante ou neuropathie motrice menaçant le pronostic vital ou entraînant une paralysie)	Arrêter le traitement.	Arrêter le traitement.	Arrêter le traitement.

a. Grades basés sur les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) v3.0 ; voir neuropathie : motrice ; neuropathie : sensitive ; et douleur neuropathique.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque particulière
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	- **Surveillance**++ afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tout signe ou symptôme neurologique, cognitif ou comportemental pouvant évoquer une LEMP (notamment les symptômes que le patient pourrait ne pas remarquer). - **Suspension** du traitement si **suspicion de LEMP**. - **Arrêt** définitif si **LEMP confirmé**.	Réactivation du virus John Cunningham (JCV) provoquant une LEMP et décès possible. Cas de LEMP rapportés chez des patients traités par Adcetris® après avoir été exposés à de multiples polychimiothérapies. Diagnostic d'une LEMP : examen par un neurologue, IRM du cerveau avec utilisation de gadolinium[i] et dosage de l'ADN du JCV dans le LCR par PCR ou biopsie cérébrale si une atteinte par le JCV est confirmée. Une analyse négative par PCR ne permet pas d'écarter une LEMP. Une surveillance et des analyses complémentaires seront éventuellement justifiées si un diagnostic alternatif ne peut être établi.
Pancréatite	- **Surveillance**++ pour détecter l'apparition ou l'accentuation de toute douleur abdominale pouvant évoquer une pancréatite aiguë. - **Suspension** du traitement si **suspicion de pancréatite aiguë**. - **Arrêt** du traitement si **pancréatite aiguë confirmée.**	Cas de pancréatites aiguës observés chez des patients traités, dont certains d'évolution fatale.
Toxicité pulmonaire	Si **apparition** ou **aggravation** de symptômes pulmonaires (ex : toux, dyspnée) : nécessité d'un **diagnostic précoce** + **traitement** adéquat + **envisager la suspension du traitement** pendant les investigations et jusqu'à l'amélioration des symptômes.	Toxicité pulmonaire décrite (pneumopathie inflammatoire ou interstitielle, syndrome de détresse respiratoire aiguë…) dont certaines d'évolution fatale. Bien qu'une relation de causalité avec l'Adcetris® n'ait pas été établie, le risque de toxicité pulmonaire ne peut être écarté.
Infections graves et infections opportunistes	**Surveillance** ++ afin de détecter toute infection grave et opportuniste.	Risques d'infections graves (pneumonie, bactériémie à *Staphylococcus*, sepsis/choc septique (parfois d'évolution fatale), zona, cytomégalovirus (réactivation), infections opportunistes à type de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et candidose buccale…).

Réactions liées à la perfusion (RLP)	- **Surveillance** ++ pendant et après la perfusion. - Si **réaction anaphylactique** : **arrêt** immédiat et définitif du traitement et administration d'un traitement médical approprié. - Si **RLP** : **interruption** de la perfusion et mise en place d'un traitement médical approprié. Une reprise de la perfusion à un débit plus faible est possible après résolution des symptômes. - Si **RLP antérieure** : **prémédication** appropriée lors des perfusions suivantes. La prémédication pourra inclure du paracétamol, un antihistaminique et un corticoïde.	RLP immédiates et retardées à type de réactions anaphylactiques rapportées. Les RLP sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients présentant des anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin.
Syndrome de lyse tumorale (SLT)	- **Surveillance**++ des patients à risque (tumeur en prolifération rapide et masse tumorale élevée). - La prise en charge du SLT peut inclure une réhydratation intensive, une surveillance de la fonction rénale, une correction des déséquilibres électrolytiques, un traitement anti-hyperuricémiques et un traitement symptomatique.	Un SLT a été rapporté avec l'Adcetris®
Neuropathie périphérique	- **Surveillance** ++ pour détecter tout symptôme de neuropathie à type d'hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, gêne, sensation de brûlure, douleur neuropathique ou faiblesse. - Si **apparition** ou **aggravation** d'une neuropathie périphérique : le **report**, la **réduction** ou l'**arrêt** du traitement **peut être justifié**.	Risque de neuropathie périphérique sensitive et motrice. La neuropathie périphérique est un effet de l'exposition cumulée à ce médicament et est dans la plupart des cas réversible. Dans les essais cliniques, la majorité des patients présentaient une amélioration ou une résolution de leurs symptômes.
Toxicités hématologiques	- **NFS avant chaque perfusion**. - Si neutropénie de G3 ou 4 : voir (plus haut) la conduite à tenir en cas de neutropénie.	L'Adcetris® peut être associé à une anémie de grade 3 ou 4, une thrombopénie et une neutropénie prolongée (≥1 semaine) de Grade 3 ou Grade 4.
Neutropénie fébrile	- **NFS avant chaque perfusion**. - **Surveillance** ++ afin de détecter une fièvre - Si neutropénie fébrile : prise en charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques médicales.	Une neutropénie fébrile a été rapportée chez <1% des patients. Un âge avancé était un facteur de risque de neutropénie fébrile chez les patients traités par un traitement en association à la chimiothérapie à base d'AVD. Lorsque le brentuximab est administré en association avec AVD, une prophylaxie primaire par G-CSF

		est recommandée dès la 1ère dose chez tous les patients, quel que soit leur âge.
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et Syndrome de Lyell	- **Arrêt** du traitement et instauration d'un **traitement médical approprié**.	Cas de SSJ et de syndrome de Lyell, parfois d'évolution fatale, rapportés
Complications gastro-intestinales (GI)	Si **aggravation** ou **apparition** de nouveaux symptômes GI : un **diagnostic précoce** doit être réalisé et un **traitement approprié** doit être mis en place.	Des complications GI, notamment occlusion intestinale, iléus, entérocolite, colite neutropénique, érosion, ulcère, perforation et hémorragie, dont certaines d'évolution fatale ont été rapportées.
Hépatotoxicité	Evaluation de la **fonction hépatique avant l'instauration** du traitement puis **surveillance régulière**. Si **hépatotoxicité** : une **modification** de la posologie, un **report** ou une **interruption** du traitement **peuvent s'avérer nécessaires.**	Une hépatotoxicité se traduisant par une ↑ des transaminases a été rapportée. Des cas graves d'hépatotoxicité, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés. Une affection hépatique pré-existante, des comorbidités et des traitements concomitants peuvent également majorer le risque.
Hyperglycémie	Chez les patients avec un **IMC élevé** : **contrôle de la glycémie** et, le cas échéant, administration d'un traitement antidiabétique approprié.	Une hyperglycémie a été rapportée au cours des essais cliniques chez des patients avec un IMC élevé, avec ou sans antécédent de diabète sucré.
Lymphome T cutané (LTC) CD30+	L'amplitude de l'effet thérapeutique sur les sous-types de LTC CD30+ autres que le mycosis fongoïde et le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules n'est pas clairement établi (insuffisance de données cliniques solides). Dans deux études de phase 2 simple bras, l'activité de la maladie a été démontrée dans le sous-type de syndrome Sézary, de papulose lymphomatoïde et d'histologie de LTC mixte. Ces données suggèrent que l'efficacité et la tolérance peuvent être extrapolées à d'autres sous-types de LTC CD30+. Néanmoins, le brentixumab doit être **utilisé avec prudence** chez les autres patients atteints de LTC CD30+, après évaluation minutieuse et individuelle du rapport bénéfice/risque potentiel.	

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- **Source EPAR**

La MMAE est un substrat du CYP3A4 (peut-être du 2D6 également)

- + bléomycine : **CONTRE INDICATION**. Risque majorée de toxicité pulmonaire.
- + **kétoconazole** (puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la Pgp) : **augmentation** (environ 73%) **des taux circulants de la MMAE**, sans modifier les taux circulants de brentuximab vedotin.
- + **inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine** : augmentation **possible** de l'incidence de la **neutropénie** (voir adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie).
- + **rifampicine** (puissant inducteur du CYP3A4**)** ➔ pas de modification des taux circulants de brentuximab vedotin. Toutefois, une **diminution** des **taux circulants des métabolites de la MMAE** a été détectée.
- + **midazolam** (substrat CYP3A4**) :** pas de modification du métabolisme du midazolam : le brentuximab vedotin ne devrait donc pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par les enzymes du CYP3A4.

❖ **Source ANSM (thésaurus des interactions médicamenteuses) 10/2020**

ANTICORPS MONOCLONAUX (HORS ANTI-TNF ALPHA) (alemtuzumab, atezolizumab, bélimumab, blinatumomab, brentuximab, canakinumab, cétuximab, daratumumab, dénosumab, durvalumab, guselkumab, ibritumomab, inotuzumab, ipilimumab, ixékizumab, natalizumab, nivolumab, obinutuzumab, ocrélizumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, ramucirumab, rituximab, sécukinumab, siltuximab, tocilizumab, ustékinumab, védolizumab)		
+ VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS		
	Risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle.	**ASDEC - APEC** Association déconseillée avec : - atézolizumab, bélimumab, blinatumomab, canakinumab, durvalumab, guselkumab, inotuzumab, ixékizumab, obinutuzumab, ocrélizumab, ofatumumab, rituximab, tocilizumab, ustékinumab A prendre en compte avec : - alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, daratumumab, dénosumab, ibritumomab, ipilimumab, natalizumab, nivolumab, panitumumab, pembrolizumab, ramucirumab, sécukinumab, siltuximab, védolizumab

BRENTUXIMAB Voir aussi : anticorps monoclonaux (hors anti-TNF alpha)		
+ BLEOMYCINE		
	Risque de majoration de la toxicité pulmonaire.	**CONTRE-INDICATION**
+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4		
	Augmentation des concentrations du métabolite actif du brentuximab, avec risque de neutropénie.	**A prendre en compte**

FECONDITE GROSSESSE ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT le 31/03/2023.

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Contraception	- Femmes en âge de procréer : utilisation de **deux** méthodes efficaces de **contraception** pendant le traitement et jusqu'à **6 mois après l'arrêt** du traitement. - Hommes : recommander de **ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose**.	
Grossesse	**Ne pas utiliser pendant la grossesse** à moins que les bénéfices pour la mère ne l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus. Si une femme enceinte doit être traitée, elle devra être clairement informée du risque potentiel pour le fœtus.	Chez l'animal : toxicité sur la reproduction Chez la femme enceinte : absence de données
Allaitement	Interruption de l'allaitement ou interruption/abstention de traitement : décision à prendre en tenant compte du risque potentiel de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.	Absence de données concernant le passage dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né ne peut être exclu.

Fertilité	- Conseiller aux hommes qui doivent être traités de demander la **congélation** et la **conservation d'échantillons de sperme** avant que le traitement ne soit instauré.	- Chez l'animal : toxicité testiculaire et propriétés aneugènes de la MMAE. - Chez l'homme : possible altération de la fertilité masculine.

[i] *A l'issue d'une réévaluation, en mars 2017 le PRAC a recommandé par mesure de précaution la suspension de l'AMM des quatre produits de contraste de type linéaire suivants : Omniscan® (gadodiamide), Optimark® (gadoversetamide), Magnevist® (gadopentate) en intra-veineux et Multihance® (acide gadobénique) dans toutes leurs indications. En effet, les données animales et cliniques actuellement disponibles montrent que le gadolinium s'accumule dans les tissus, notamment le foie, les reins, les muscles, la peau et les os. Plusieurs articles de la littérature ont montré que le gadolinium s'accumule également dans le cerveau*