

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

^{Pr}**MabCampath**[®]

Alemtuzumab

Flacon de 30 mg/1 mL (30 mg/mL) pour usage intraveineux

Antinéoplasique

ATC Code: L04AA34

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest,
Toronto, ON
M2R 3T4
www.sanofi.ca

Date d'approbation initiale:
19 janvier 2007

Date de révision :
19 avril 2024

s-a version 8.0 datée du 19 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 284322

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

--	--

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution.....	8
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Allaitement.....	15

7.1.3	Enfants	15
7.1.4	Personnes âgées	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	15
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	33
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	36
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	36
9.4	Interactions médicament-médicament.....	36
9.5	Interactions médicament-aliment.....	36
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	36
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	36
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	36
10.1	Mode d'action	36
10.3	Pharmacocinétique	36
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	37
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		38
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	38
14	ESSAIS CLINIQUES.....	39
14.1	Essais cliniques par indication.....	39
15	MICROBIOLOGIE.....	47
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		52

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MabCampath (alemtuzumab) est indiqué pour :

- le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) chez les patients n'ayant jamais été traités auparavant;
- le traitement de la LLC-B chez les patients ayant reçu un traitement par les agents alkylants et dont le traitement à la fludarabine a échoué.

L'efficacité d'une monothérapie par MabCampath chez les patients souffrant de LLC-B n'ayant jamais été traités auparavant repose sur les taux de survie sans progression (SSP), de réponse complète (RC) et de réponse globale (RG). Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée attestant une augmentation de la survie globale par suite d'un traitement par MabCampath (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

Les médecins doivent peser soigneusement les risques et les bienfaits du traitement par MabCampath à la lumière des caractéristiques pronostiques de la LLC-B tel le stade de Rai (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Patients atteints de LLC-B non traités antérieurement) avant d'instaurer le traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Bien qu'aucune différence notable liée à l'âge n'ait été observée quant à l'innocuité et à l'efficacité de MabCampath dans le traitement de la LLC-B, le nombre de patients de plus de 65 ans ayant pris part aux études cliniques n'était pas suffisant pour exclure des différences importantes.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Infection évolutive
- Immunodéficience sous-jacente (p. ex. séropositivité au VIH)
- Antécédents ou présence de leucoencéphalopathie progressive multifocale (LEMP)
- Hypersensibilité de type I ou réaction anaphylactique connue à MabCampath (alemtuzumab) ou à l'un de ses ingrédients
- Affections malignes secondaires évolutives

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

MabCampath® (alemtuzumab) doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements antinéoplasiques.

- **Réactions hématologiques** : La survenue de pancytopenie ou d'hypoplasie de la moelle, de thrombocytopénie idiopathique auto-immune et d'anémie hémolytique auto-immune graves et,

dans de rares cas, mortelles, a été observée chez des patients traités par MabCampath. **Il ne faut pas administrer de dose unique de MabCampath supérieure à 30 mg ou de dose cumulative supérieure à 90 mg par semaine, car ces doses sont associées à une incidence accrue de pancytopénie.**

- **Réactions attribuables à la perfusion** : MabCampath peut entraîner des réactions graves et, dans certains cas, mortelles, attribuables à la perfusion. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours des perfusions, et le traitement par MabCampath doit être interrompu en cas de réaction de grade 3 ou 4, si la situation clinique l'indique. **Une augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien recommandée est requise au début du traitement et après un arrêt de 7 jours ou plus de celui-ci** (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- **Infections, infections opportunistes** : Des infections graves, voire mortelles, causées par des bactéries, des virus, des champignons et des protozoaires ont été observées chez des patients suivant un traitement par MabCampath. **Tout signe ou symptôme d'infection doit être soigneusement recherché. Il a été établi qu'un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPC) et les infections à *herpesviridæ* diminue, mais n'élimine pas, la survenue de ces infections. Il est fortement recommandé d'administrer un traitement prophylactique antiviral** (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Immunosuppression / Infections opportunistes).
- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive** : Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients atteints de LLC-B traités ou non par MabCampath. La fréquence de la LEMP chez les patients atteints de LLC-B traités avec MabCampath n'est pas supérieure à la fréquence de base. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme suggérant une LEMP. Les administrations de MabCampath doivent être immédiatement interrompues dès l'apparition du premier signe ou symptôme suggérant une LEMP (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Leucoencéphalopathie multifocale progressive).

Les mises en garde et les précautions, incluant celles qui figurent dans l'encadré qui précède, s'appliquent à l'ensemble des patients qui reçoivent MabCampath (qu'ils aient été traités ou non antérieurement).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Toutes les recommandations relatives à la posologie et au mode d'administration s'appliquent à l'ensemble des patients atteints de LLC-B, qu'ils aient été traités ou non antérieurement.

4.1 Considérations posologiques

MabCampath (alemtuzumab) doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements antinéoplasiques.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le traitement par MabCampath doit être instauré à une dose de 3 mg administrés par perfusion i.v. sur une période de 2 heures, chaque jour (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Si la dose quotidienne de 3 mg de MabCampath est bien tolérée (c.-à-d. les toxicités liées à la perfusion sont \leq grade 2), on peut faire passer la dose quotidienne à 10 mg et continuer à administrer cette dose jusqu'à ce qu'elle soit tolérée. Lorsque la dose de 10 mg est tolérée, l'administration de la dose d'entretien peut être entreprise : 30 mg/jour administrés 3 fois par semaine, 1 jour sur 2 (p. ex. lundi, mercredi et vendredi) pendant une période de 12 semaines au maximum. Chez la plupart des patients, l'augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'atteinte de 30 mg peut être effectuée en 3 à 7 jours. L'augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien recommandée de 30 mg administrés 3 fois par semaine est nécessaire. Il ne faut pas administrer de dose unique de MabCampath supérieure à 30 mg ou de dose cumulative supérieure à 90 mg par semaine, car ces doses sont associées à une incidence accrue de pancytopenie (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »). MabCampath doit être administré par voie i.v. seulement, et la perfusion doit être effectuée sur une période de 2 heures. NE PAS ADMINISTRER EN BOLUS INTRA VEINEUX OU PAR INJECTION DIRECTEMENT DANS LA TUBULURE I.V.

Médicaments concomitants recommandés :

Une prémédication doit être administrée avant la première dose, lors de chaque augmentation graduelle de la dose et lorsque la situation clinique l'indique. Au cours des études cliniques, la prémédication consistait en l'administration de 50 mg de diphenhydramine et de 500 à 1000 mg d'acétaminophène, 30 minutes avant la perfusion de MabCampath.

En cas de réactions à la perfusion, instaurer un traitement médicamenteux approprié (p. ex. glucocorticoïdes, épinéphrine, mépéridine) au besoin. Pour peu que cela soit indiqué sur le plan clinique, les médecins peuvent envisager l'ajout de glucocorticoïdes et/ou de mépéridine à la prémédication en prévision des doses subséquentes chez les patients ayant réagi à la perfusion. Si, dans le cadre de l'étude clinique menée auprès de patients non traités antérieurement, la prémédication recommandée en vertu du protocole ne permettait pas de prévenir ou d'atténuer suffisamment les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés à la perfusion, l'administration de 25 mg de mépéridine ou de 200 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse (ou l'équivalent), une heure avant l'administration de MabCampath, pouvait avoir des effets bénéfiques. Parmi les patients qui n'avaient pas été traités antérieurement, 36 % et 14 % de ceux qui ont été soumis respectivement à MabCampath et au chlorambucil ont reçu un traitement concomitant par des glucocorticoïdes (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

Afin de réduire au minimum le risque de survenue d'infections opportunistes graves, il est fortement recommandé d'administrer aux patients un traitement prophylactique anti-infectieux (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »). Administrer du sulfaméthoxazole-triméthoprime en comprimés extra-forts (DS), 2 fois par jour, 3 fois par semaine (ou l'équivalent) afin de prévenir la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, ainsi que du famciclovir à raison de 250 mg, 2 fois par jour, ou un médicament équivalent à titre de traitement prophylactique contre l'herpès, et ce, dès le début du traitement par MabCampath. La prophylaxie doit être poursuivie pendant au moins 2 mois suivant la fin du traitement ou jusqu'à ce que le nombre des lymphocytes CD4⁺ soit \geq 200 cellules/ μ L, selon ce qui survient le plus tard.

Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des infections à cytomégalo­virus (CMV), voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunosuppression / Infections opportunistes.

Il est recommandé de maintenir les patients bien hydratés et de leur administrer de l'allo­purinol pour réduire le risque de survenue du syndrome de lyse tumorale.

Dans l'étude clinique menée auprès de patients non traités antérieurement, ceux-ci ont commencé à prendre 300 mg par jour d'allo­purinol par voie orale la veille de l'instauration du traitement par MabCampath, et ont continué pendant les 14 jours subséquents. L'administration d'allo­purinol pouvait se poursuivre par la suite, si cela était indiqué sur le plan clinique.

Modification de la posologie et reprise du traitement :

Le traitement par MabCampath doit être suspendu en cas d'infection ou d'autres effets indésirables graves jusqu'à la guérison de ceux-ci (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) et doit être arrêté en cas d'anémie ou de thrombocytopénie auto-immunes. Des recommandations relatives à la modification de la posologie en cas de neutropénie ou de thrombocytopénie sont présentées au Tableau 1.

Tableau 1 : Modification de la posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopénie

Valeurs hématologiques	Modification de la dose*
Nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 250/μL et/ou nombre de plaquettes ≤ 25 000/μL	
Première survenue	Suspension du traitement par MabCampath. Lorsque le NAN est ≥ 500/μL et que le nombre de plaquettes est ≥ 50 000/μL, reprise du traitement par MabCampath à la dose de 30 mg.
Deuxième survenue	Suspension du traitement par MabCampath. Lorsque le NAN est ≥ 500/μL et que le nombre de plaquettes est ≥ 50 000/μL, reprise du traitement par MabCampath à la dose de 10 mg.
Troisième survenue	Arrêt permanent du traitement par MabCampath.
Diminution ≥ 50 % du NAN et/ou du nombre de plaquettes chez les patients dont ces valeurs étaient respectivement ≤ 250/μL et ≤ 25 000/μL au moment de l'instauration du traitement	

Première survenue	Suspension du traitement par MabCampath. Lorsque le NAN et/ou le nombre de plaquettes reviennent aux valeurs de départ, reprise du traitement par MabCampath à la dose de 30 mg.
Deuxième survenue	Suspension du traitement par MabCampath. Lorsque le NAN et/ou le nombre de plaquettes reviennent aux valeurs de départ, reprise du traitement par MabCampath à la dose de 10 mg.
Troisième survenue	Arrêt permanent du traitement par MabCampath.

* Si l'intervalle entre la dernière dose administrée et la reprise du traitement est ≥ 7 jours, reprise du traitement à 3 mg et augmentation graduelle de la dose jusqu'à l'atteinte de 10 mg, puis de 30 mg, selon la tolérance (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Aucune modification de la dose n'est recommandée en cas de lymphopénie.

4.3 Reconstitution

Il faut inspecter les produits médicamenteux administrés par voie parentérale avant leur administration pour vérifier qu'ils sont exempts de matières particulières visibles et que leur couleur est normale. En cas de matières particulières ou de coloration anormale de la solution, il ne faut pas utiliser le flacon de 30 mg/mL. **NE PAS AGITER LE FLACON AVANT L'UTILISATION.** Comme pour tout produit médicamenteux administré par voie parentérale, il faut préparer et administrer MabCampath en appliquant des techniques aseptiques.

4.4 Administration

Flacon de 30 mg/1 mL (30 mg/mL)

Prélever la quantité nécessaire de MabCampath du flacon de 30 mg/mL à l'aide d'une seringue graduée en 0,01 mL pour les doses de 3 et de 10 mg, et en 0,1 mL pour la dose de 30 mg (voir ci-dessous). Injecter le produit dans 100 mL d'une solution de chlorure de sodium stérile à 0,9 % USP ou d'une solution de dextrose à 5 % USP.

Retourner délicatement le sac pour mélanger la solution. Jeter la seringue.

Dose	Volume prélevé (mL) du flacon de 30 mg/mL	Volume de diluant	Concentration nominale par mL
initiale : 3 mg	0,1 mL	100 mL	0,03 mg
initiale : 10 mg	0,33 mL	100 mL	0,10 mg
d'entretien : 30 mg	1 mL	100 mL	0,30 mg

Le flacon de 30 mg/mL ne contient aucun agent de conservation et est prévu pour un usage unique. JETER LE FLACON et toute quantité inutilisée du médicament après le prélèvement de la dose.

MabCampath ne contient pas d'agents de conservation antimicrobiens. Il doit être administré dans les 8 heures suivant sa dilution. La solution diluée de MabCampath peut être conservée à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) ou au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Elle doit être gardée à l'abri de la lumière.

Incompatibilités :

Aucune incompatibilité n'a été observée entre MabCampath et les sacs de chlorure de polyvinyle (PVC), les trousseaux d'administration de PVC doublés en polyéthylène ou en PVC, ou les filtres à faible affinité pour les protéines. Il n'existe aucune donnée sur l'incompatibilité qui pourrait exister entre MabCampath et une autre substance médicamenteuse. Aucun médicament ne doit être ajouté à la solution pour perfusion de MabCampath, ni être administré simultanément dans la même tubulure de perfusion.

4.5 Dose oubliée

Si le traitement est interrompu pendant 7 jours ou plus, on doit réinstaurer le traitement par MabCampath en augmentant progressivement la dose.

5 SURDOSAGE

Une dose intraveineuse (i.v.) initiale de MabCampath (alemtuzumab) supérieure à 3 mg n'est pas bien tolérée. Un patient déjà traité à qui une dose initiale de 80 mg a été administrée par perfusion i.v. a présenté un bronchospasme aigu, une toux et un essoufflement suivis d'une anurie et du décès. L'étude du cas laisse penser qu'un syndrome de lyse tumorale pourrait avoir joué un rôle dans le décès de ce patient.

Il ne faut pas administrer de dose unique de MabCampath supérieure à 30 mg ou de dose cumulative supérieure à 90 mg par semaine, car ces doses sont associées à une incidence accrue de pancytopenie (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à un surdosage par MabCampath chez les patients atteints de LLC-B, qu'ils aient été traités ou non antérieurement. La prise en charge consiste en la suspension du traitement et en la mise en œuvre d'un traitement de soutien.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Solution intraveineuse	Flacon de 30 mg/mL	phosphate de sodium dibasique, édétate disodique dihydraté, polysorbate 80, chlorure de potassium, dihydrogénophosphate de potassium et chlorure de sodium

MabCampath (alemtuzumab) est fourni en flacons à usage unique en verre transparent.

Chaque flacon de 30 mg/mL de MabCampath contient 30 mg d'alemtuzumab dans 1 mL de solution stérile sans agent de conservation. MabCampath est offert dans une boîte renfermant un flacon de 30 mg/mL (un flacon de 30 mg dans 1 mL de solution) et en boîtes de 3 flacons de 30 mg/mL (3 flacons de 30 mg dans 1 mL de solution). Il est important de noter qu'il NE faut PAS administrer le contenu d'une boîte de 3 flacons sous forme de dose unique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Généralités

Réactions attribuables à la perfusion

L'utilisation de MabCampath a été associée à des réactions indésirables comprenant : pyrexie, frissons/grands frissons, nausées, hypotension, urticaire, dyspnée, éruptions cutanées, vomissements et bronchospasme. Dans les essais cliniques, la fréquence des réactions attribuables à la perfusion était plus élevée au cours de la première semaine de traitement et diminuait au cours de la deuxième ou de la troisième semaine (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables liés à la perfusion). Demeurer à l'affût des signes et des symptômes énoncés précédemment et suspendre l'administration de MabCampath en cas de réaction de grade 3 ou 4.

De graves réactions attribuables à la perfusion, mortelles dans certains cas, ont été signalées dans les rapports de pharmacovigilance : syncope, infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, arrêt respiratoire, arythmies cardiaques, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque aiguë, arrêt cardiaque, œdème de Quincke et choc anaphylactique.

Le traitement par MabCampath doit être instauré conformément au schéma posologique recommandé, lequel prévoit une augmentation graduelle de la dose (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Pour éviter les réactions attribuables à la perfusion ou en diminuer l'intensité, les patients doivent recevoir, avant le traitement, une prémédication composée d'un antihistaminique administré par voie orale et d'acétaminophène et faire l'objet d'une surveillance étroite afin que toute réaction liée à la perfusion soit détectée. En cas de réactions sévères (pouvant inclure des effets liés à la libération de cytokines), un traitement par des glucocorticoïdes, de l'épinéphrine et/ou de la mépéridine peut être mis en route (voir 4 POSOLOGIE ET

ADMINISTRATION, Médicaments concomitants recommandés). Les médecins peuvent envisager l'ajout de glucocorticoïdes et/ou de mépéridine à la prémédication en prévision des doses subséquentes chez les patients ayant réagi à la perfusion. Une surveillance étroite de la tension artérielle et des symptômes hypotensifs est recommandée, particulièrement chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et ceux traités par des antihypertenseurs. Des installations de surveillance et de réanimation doivent être disponibles. Si le traitement est interrompu pendant 7 jours ou plus, on doit réinstaurer le traitement par MabCampath en augmentant progressivement la dose. Chez les patients atteints d'une maladie cardiaque préexistante, MabCampath ne doit être administré que si les bienfaits l'emportent sur les risques (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cancérogenèse et mutagenèse

On n'a effectué aucune étude à long terme sur des modèles animaux afin de déterminer le potentiel cancérigène ou mutagène de MabCampath et ses effets sur la fertilité masculine ou féminine. Les femmes aptes à procréer et les hommes présentant un potentiel reproductif doivent employer des moyens contraceptifs efficaces durant le traitement par MabCampath et au cours des 6 mois qui suivent.

Cardiovasculaire

Des cas d'hypotension, d'hypertension, de bradycardie, de fibrillation auriculaire, d'arrêt cardiaque, de bradycardie sinusale et d'extrasystoles supraventriculaires ont été observés chez des patients traités par MabCampath. Il convient d'évaluer et de surveiller de près la fonction cardiaque (échocardiographie, fréquence cardiaque et poids corporel) chez les patients préalablement traités par des agents potentiellement cardiotoxiques.

Hématologique

Une insuffisance médullaire prolongée est survenue chez des patients traités par MabCampath atteints de leucémie ou d'un lymphome. L'administration de MabCampath a également été associée à des cas sévères, voire mortels, d'anémie auto-immune et de thrombocytopénie.

Des cas d'anémie hémolytique, d'érythroblastopénie chronique acquise, ainsi que d'aplasie et d'hypoplasie médullaires ont été observés à la dose recommandée dans les études cliniques. L'administration d'une dose unique de MabCampath supérieure à 30 mg ou d'une dose cumulative supérieure à 90 mg par semaine augmente l'incidence de pancytopénie.

Le traitement par MabCampath doit être interrompu en cas de toxicité hématologique sévère (exception faite de la lymphopénie) ou chez tout patient qui présente des signes de toxicité hématologique auto-immune (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau **Error! Reference source not found.** – Modification de la posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopénie). Après la disparition d'une insuffisance médullaire transitoire et non immune, le traitement par MabCampath peut être réinstauré avec prudence (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité de la reprise du traitement par MabCampath chez les patients présentant une cytopénie auto-immune ou une aplasie médullaire (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Syndrome de lyse tumorale

On doit maintenir les patients bien hydratés et administrer, au besoin, de l'allopurinol à ceux qui présentent une charge tumorale importante afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale.

Immunosuppression / Infections opportunistes

Le traitement par MabCampath entraîne une lymphopénie sévère et prolongée, s'accompagnant d'une incidence accrue d'infections opportunistes (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). L'administration d'un traitement prophylactique anti-PPC et anti-herpès est recommandée dès le début du traitement et pendant au moins 2 mois après la dernière dose de MabCampath ou jusqu'à ce que le nombre des lymphocytes CD4⁺ soit ≥ 200 cellules/ μ L, selon ce qui survient le plus tard (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Médicaments concomitants recommandés). Le traitement prophylactique n'élimine pas ces infections.

Une variété d'infections opportunistes a été signalée chez des patients traités par MabCampath (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Infections). En présence d'une infection grave, le traitement par MabCampath doit être suspendu et peut être réinstauré après la guérison de celle-ci. On a signalé un nombre important de cas de réactivation d'un cytomégalovirus (CMV) ou de nouvelles virémies ou infections par un tel virus pendant les études cliniques et après la commercialisation du produit. Demeurer à l'affût des signes d'infection à CMV pendant le traitement par MabCampath et pendant au moins 2 mois suivant la fin de ce dernier. Interrompre le traitement en cas d'infection grave ou d'instauration d'un traitement antiviral dirigé contre une infection à CMV ou une virémie confirmée (p. ex. par la présence du CMV dans 2 échantillons consécutifs prélevés à une semaine d'intervalle ayant fait l'objet d'une amplification en chaîne par polymérase) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). **Le cas échéant, amorcer l'administration de ganciclovir (ou l'équivalent) à des doses thérapeutiques (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

Il existe, dans la littérature, des lignes directrices pour la prise en charge des infections à CMV et du risque accru de virémie et d'infection chez les patients qui suivent un traitement par MabCampath (O'Brien, 2006, *Clin Lymphoma*). Ces lignes directrices proposent diverses options, dont la surveillance, le traitement préventif et la prophylaxie d'entrée de jeu. Si, dans l'étude 4, l'administration de MabCampath était suspendue pendant le traitement antiviral visant le CMV, cette pratique n'est recommandée dans les lignes directrices qu'en cas d'infection sévère et/ou de symptômes persistants, pour que les patients profitent au maximum des bienfaits du traitement et évitent les interruptions indues.

En raison du risque de réaction du greffon contre l'hôte associée aux transfusions, l'irradiation des produits sanguins administrés aux patients traités par MabCampath est recommandée.

Chez les patients qui recevaient MabCampath en première intention, le délai médian avant que le nombre de CD4⁺ atteigne ou dépasse de nouveau 200 cellules/ μ L a été de 6 mois. Toutefois, 2 mois après le traitement, le nombre médian de CD4⁺ se chiffrait à 183 cellules/ μ L. Chez les patients déjà traités soumis à MabCampath, le délai médian avant le rétablissement du nombre de CD4⁺ à ≥ 200 cellules/ μ L était de 2 mois, mais le rétablissement complet (jusqu'aux valeurs de départ) du nombre de lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ peut prendre plus de 12 mois (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'administration de multiples agents chimiothérapeutiques ou biologiques peut accroître le risque de complications liées aux infections.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr (VEB) et notamment des cas d'hépatite sévères et parfois mortels associés au VEB ont été rapportés chez des patients traités par MabCampath. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des troubles lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr ont été observés.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est un événement grave et potentiellement léthal connu pour survenir chez les patients atteints de LLC-B (Bower *et al.*, 1997, *Neurology*). La LEMP a été signalée chez des patients atteints de LLC-B traités ou non par MabCampath. La fréquence rapportée de LEMP chez les patients atteints de LLC-B traités par MabCampath n'est pas supérieure à la fréquence de base rapportée chez les patients atteints de LLC-B (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques : Patients déjà traités et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque de développer une LEMP ne sont pas encore complètement connus. On ignore encore si une détection précoce de la LEMP accompagnée d'une intervention rapide pourra limiter la maladie. Les médecins qui traitent des patients souffrant de LLC-B doivent surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme suggérant une LEMP (p. ex. faiblesse progressive d'un côté du corps ou engourdissement des membres, troubles de la vision et modifications de la pensée, de la mémoire et de l'orientation) et tenir compte de la LEMP lors du diagnostic différentiel chez les patients qui signalent des symptômes neurologiques d'apparition récente. Le traitement par MabCampath doit être immédiatement interrompu chez les patients atteints de LLC-B dès le premier signe ou symptôme suggérant une LEMP et, si cela s'avère indiqué sur le plan clinique, une évaluation neurologique doit être réalisée. Cette évaluation peut inclure une consultation auprès d'un neurologue, un examen IRM (imagerie par résonance magnétique) et une analyse du liquide céphalo-rachidien pour détecter la présence d'ADN viral JC. Cesser les administrations de MabCampath et envisager d'interrompre ou de diminuer toute chimiothérapie ou tout traitement immunosuppresseur concomitant chez les patients atteints de LLC-B qui présentent une LEMP confirmée.

Immunitaire

Auto-immunité

On a signalé des cas de maladies auto-immunes liées au traitement par MabCampath, y compris la maladie de Graves, l'hypothyroïdie et le syndrome de Goodpasture, accompagnées ou non de la lymphopénie sévère causée par le traitement par MabCampath. On doit assurer une surveillance appropriée des patients sur les plans clinique et biologique.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Des cas de LHH ont été signalés chez des patients prenant MabCampath après la commercialisation de ce médicament. La LHH est un syndrome potentiellement mortel attribuable à une activation immunitaire pathologique et caractérisé par des signes et des symptômes cliniques évocateurs d'une inflammation

généralisée sévère. En l'absence d'un dépistage et d'un traitement précoces, elle est associée à un fort taux de mortalité. Selon les données disponibles, les symptômes de ce syndrome seraient apparus au cours des quelques mois ayant suivi l'instauration du traitement et auraient été fréquemment observés en association avec des infections. En cas d'apparition de manifestations évocatrices d'une activation immunitaire pathologique, il faut procéder immédiatement à une évaluation et envisager un diagnostic de LHH.

Immunisation :

Les patients qui ont été traités récemment par MabCampath ne doivent pas être immunisés à l'aide de vaccins antiviraux vivants pour des raisons d'immunosuppression. L'innocuité de l'immunisation par les vaccins antiviraux vivants à la suite d'un traitement par MabCampath et la capacité de produire une réaction humorale primaire ou secondaire à tout vaccin après un traitement par MabCampath n'ont pas fait l'objet d'études.

Immunogénicité :

Comme avec toutes les protéines utilisées à des fins thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Un dosage immunoenzymatique (test ELISA) a permis de déceler des anticorps anti-humains chez 11 (8,3 %) des 133 patients non traités antérieurement. De plus, 2 patients présentaient une faible activité neutralisante. Des données, quoique limitées, laissent croire que la présence d'anticorps dirigés contre MabCampath ne nuit pas à la réponse tumorale. Quatre (1,9 %) des 211 patients déjà traités chez qui le développement d'une réponse immunitaire a fait l'objet d'une évaluation présentaient des anticorps dirigés contre MabCampath.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Les spermatozoïdes matures sont porteurs de l'antigène CD52 (CD52⁺). Par conséquent, le traitement par MabCampath peut entraîner la perte de spermatozoïdes matures et l'infertilité chez l'homme. Aucune étude n'a été menée pour déterminer l'effet ou la durée de cette infertilité, si elle survient.

Surveillance et tests de laboratoire

Des numérations globulaires et plaquettaires complètes doivent être effectuées sur une base hebdomadaire pendant le traitement par MabCampath et plus fréquemment si une aggravation de l'anémie, de la neutropénie ou de la thrombocytopénie est observée au cours du traitement. Une numération des lymphocytes CD4⁺ doit être effectuée après le traitement et jusqu'à ce que leur concentration soit ≥ 200 cellules/ μ L (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Les recommandations concernant la modification de la posologie et la reprise du traitement en cas de neutropénie et de thrombocytopénie figurent au Tableau de la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

MabCampath n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction chez l'animal. On ne sait pas si MabCampath risque d'affecter la fertilité ou de nuire au fœtus quand il est administré à une femme enceinte. Cependant, il est établi que l'immunoglobuline G (IgG) humaine traverse la barrière placentaire. Il est possible que MabCampath

passé également au travers de cette barrière, et qu'il puisse donc éventuellement causer une déplétion des lymphocytes B et T chez le fœtus. Les femmes aptes à procréer et les hommes présentant un potentiel reproductif doivent employer des moyens contraceptifs efficaces durant le traitement par MabCampath et au cours des 6 mois qui suivent. MabCampath ne devrait être administré à une femme enceinte que si les bienfaits l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Aucune étude n'a été menée sur l'excrétion de MabCampath dans le lait maternel humain, bien qu'il y ait une forte possibilité qu'une telle excrétion se produise. Comme de nombreux médicaments, dont les IgG humaines, sont excrétés dans le lait maternel, l'allaitement doit être suspendu pendant le traitement et durant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose de MabCampath.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : Sur les 147 patients atteints de LLC-B non traités antérieurement qui ont été soumis à MabCampath, 35 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 4 % étaient âgés de 75 ans et plus. Chez les 149 patients atteints de LLC-B qui avaient déjà été traités, ces proportions atteignaient 44 % et 10 %, respectivement. Aucune différence substantielle liée à l'âge n'a été observée en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité chez les patients atteints de LLC-B, qu'ils aient été traités ou non antérieurement. Toutefois, le nombre de données recueillies n'est pas suffisant pour exclure des différences importantes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants de MabCampath sont les suivants : réactions attribuables à la perfusion (pyrexie, frissons, hypotension, urticaire, nausées, éruptions cutanées, tachycardie, dyspnée), cytopénies (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie, anémie), infections (virémie ou infection à CMV, autres infections), symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale), symptômes neurologiques (insomnie, anxiété, céphalées), fatigue et hypertension. Les effets indésirables graves les plus courants sont les cytopénies, les réactions attribuables à la perfusion, l'immunosuppression et les infections (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données ci-après rendent compte de l'exposition à MabCampath chez 296 patients atteints de LLC dont 147 n'avaient jamais été traités et 149 avaient fait l'objet d'au moins 2 schémas chimiothérapeutiques. La durée médiane de l'exposition a été de 11,7 semaines pour les premiers et de 9,0 semaines pour les seconds.

Réactions attribuables à la perfusion

Les réactions attribuables à la perfusion signalées tant chez les patients qui n'avaient pas été traités antérieurement que chez ceux qui l'avaient déjà été suivaient sensiblement la même tendance. Ces réactions, qui étaient plus fréquentes au cours de la première semaine de traitement, se sont espacées au fil des doses de MabCampath.

Des antihistaminiques, de l'acétaminophène, des antiémétiques, de la mépéridine et/ou des glucocorticoïdes ainsi qu'une augmentation progressive des doses ont été employés pour prévenir ou diminuer les effets indésirables liés à la perfusion (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients non traités antérieurement : Les réactions attribuables à la perfusion telles que la pyrexie, les frissons, l'hypotension, l'urticaire et la dyspnée ont été courantes pendant le traitement par MabCampath. Des frissons et des cas de pyrexie de grade 3 et 4 ont été observés chez quelque 10 % des patients traités par MabCampath, mais qui n'avaient jamais reçu de traitement auparavant; aucun cas n'a cependant été relevé dans le groupe chlorambucil. Tous les patients avaient reçu une prémédication composée d'antipyrétiques et d'antihistaminiques. Parmi ceux qui ont reçu MabCampath, 43 % ont suivi une glucocorticothérapie dans un premier temps, comparativement à 0,7 % des patients soumis au chlorambucil. Il n'y a pas lieu de prévoir l'administration préalable de glucocorticoïdes pour prévenir les réactions attribuables à la perfusion chez les patients qui, plutôt que de recevoir un anticorps monoclonal administré par voie intraveineuse comme MabCampath, reçoivent un agent antinéoplasique tel que le chlorambucil, destiné à la voie orale.

Patients déjà traités : Les réactions attribuables à la perfusion telles que la pyrexie, les frissons, l'hypotension, l'urticaire et la dyspnée ont été courantes chez les patients déjà traités soumis à MabCampath. Parmi les autres effets indésirables liés à la perfusion fréquemment signalés, mentionnons les nausées, les vomissements, les éruptions cutanées, la fatigue, le prurit, les céphalées et la diarrhée. Des frissons et des cas de pyrexie de grade 3 et 4 ont été rapportés chez quelque 35 % des patients.

Hématologique

Pancytopenie / Hypoplasie médullaire

Patients non traités antérieurement : À l'exception d'un cas d'érythroblastopénie chronique acquise survenu 6 mois après la fin du traitement par MabCampath, aucun cas de pancytopenie ni d'aplasie médullaire n'a été signalé chez les patients traités par MabCampath ou le chlorambucil.

Patients déjà traités : Le traitement par MabCampath a été définitivement interrompu chez 6 % des patients en raison d'une pancytopenie ou d'une hypoplasie médullaire. Dans 2 % des cas, le patient est décédé.

Anémie

Patients non traités antérieurement : Une anémie de grade 3 ou 4 est survenue chez 11 % des patients traités par MabCampath et 18 % des patients traités par le chlorambucil dans un délai médian de 31 jours chez les premiers et de 57 jours chez les seconds. Seize pour cent (16 %) des patients sous MabCampath et 18 % des patients sous chlorambucil ont reçu des agents stimulant l'érythropoïèse et/ou des transfusions. Un pour cent (1 %) des patients soumis au chlorambucil ont développé une anémie hémolytique auto-immune dans la foulée du traitement; aucun cas n'a cependant été enregistré dans le groupe MabCampath.

Patients déjà traités : Des cas d'anémie de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 38 % des patients. Des transfusions de globules rouges ont été nécessaires chez 67 % des sujets. Par ailleurs, des agents stimulant l'érythropoïèse ont été administrés à 20 % des patients. Une anémie hémolytique auto-immune attribuable au traitement par MabCampath a été observée chez 1 % des patients, et un test de Coombs positif sans hémolyse, chez 2 % d'entre eux (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Neutropénie

Patients non traités antérieurement : Une neutropénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 41 % des patients traités par MabCampath et 25 % des patients traités par le chlorambucil dans un délai médian de 30 jours chez les premiers et de 26 jours chez les seconds. Dix pour cent (10 %) des patients du groupe MabCampath et 4 % des patients du groupe chlorambucil ont été traités au moyen du facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Infections).

Patients déjà traités : Des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 63 % des patients; leur durée médiane a été de 28 jours (plage de 2 à 165 jours). Dix-sept pour cent (17 %) des patients ont été traités au moyen du facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Infections).

Thrombocytopénie

Patients non traités antérieurement : Une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 12 % des patients traités par MabCampath et 12 % des patients traités par le chlorambucil dans un délai médian de 9 jours chez les premiers et de 55 jours chez les seconds. Dans le groupe MabCampath, la durée médiane de la thrombocytopénie a été de 14 jours. Des transfusions de plaquettes ont été nécessaires chez 3 % des patients du groupe MabCampath et 2 % des patients du groupe chlorambucil. Aucun cas de thrombocytopénie auto-immune n'a été signalé parmi les patients traités par MabCampath; 1 % des patients soumis au chlorambucil en ont toutefois souffert, mais aucun n'en est mort.

Patients déjà traités : Des cas de thrombocytopénie de grade 3 ou 4, dont la durée médiane était de 21 jours (plage de 2 à 165 jours), ont été signalés chez 50 % des patients. La prise en charge de la thrombocytopénie a nécessité des transfusions de plaquettes chez 38 % des patients déjà traités. Une thrombocytopénie auto-immune a été observée chez 2 % des patients; un cas lié au traitement par MabCampath s'est révélé fatal (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Lymphopénie

Patients non traités antérieurement : L'administration de MabCampath a été suivie d'une lymphopénie sévère et d'une diminution rapide et soutenue des sous-populations lymphocytaires chez des patients qui n'avaient jamais reçu de traitement auparavant. Le nombre médian de lymphocytes CD4⁺ après un mois de traitement était de 0 cellule/μL; 2 et 6 mois après l'arrêt du traitement, il s'établissait respectivement à 183 cellules/μL et à 251 cellules/μL. Le nombre médian de lymphocytes CD8⁺ se chiffrait à 1,5 cellule/μL après 1 mois de traitement; il était remonté à 256 cellules/μL et à 543 cellules/μL 2 et 6 mois après l'arrêt du traitement, respectivement.

Patients déjà traités : L'administration de MabCampath a été suivie d'une lymphopénie sévère et d'une diminution rapide et soutenue des sous-populations lymphocytaires chez des patients déjà traités. Le nombre médian de lymphocytes CD4⁺ après un mois de traitement était de 2 cellules/μL (plage de 0 à 564); 2 et 6 mois après l'arrêt du traitement, il s'établissait respectivement à 207 cellules/μL (plage de 0 à 1876) et à 470 cellules/μL (plage de 29 à 2079). Le nombre médian de lymphocytes CD8⁺ après 1 mois de traitement était de 2 cellules/μL (plage de 0 à 1127); 2 et 6 mois après l'arrêt du traitement, il s'élevait respectivement à 251 cellules/μL (plage de 0 à 3885) et à 578 cellules/μL (plage de 20 à 2507). Chez certains patients déjà traités par MabCampath, le nombre de lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ n'était pas revenu aux valeurs de départ plus de 1 an après le traitement.

Infections

Patients non traités antérieurement : Au cours de l'étude menée chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant, ceux parmi ces derniers qui ont reçu MabCampath ont fait l'objet d'un test de dépistage du CMV par la méthode d'amplification en chaîne par polymérase, et ce, chaque semaine du début jusqu'à la fin du traitement, puis toutes les 2 semaines pendant les 2 mois subséquents. Seize pour cent (16 %) des patients traités par MabCampath (23/147) ont développé une infection à CMV qui, dans environ un tiers des cas, s'est révélée grave ou menaçante pour la vie des patients. Tous s'en sont toutefois remis. Aucun cas d'infection à CMV n'a été documenté dans le groupe chlorambucil. Des cas asymptomatiques de CMV positif pour la PCR ont été signalés chez 77/147 (52,4 %) des patients traités par MabCampath et chez 11/147 (7,5 %) des patients traités par le chlorambucil pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après la dernière administration du médicament. Parmi les 77 patients du groupe MabCampath qui étaient porteurs asymptomatiques du CMV, 36 (46,8 %) ont reçu un traitement antiviral et 47 (61 %) ont interrompu leur traitement par MabCampath. Aucun patient du groupe chlorambucil n'a fait l'objet d'un traitement antiviral ou n'a dû interrompre la prise du médicament à l'étude aux fins d'un tel traitement.

Environ 80 % des patients sous MabCampath et 50 % des patients sous chlorambucil ont ressenti au moins un effet indésirable d'origine infectieuse qui n'était pas nécessairement lié au traitement. Si l'on exclut les infections à CMV, les effets indésirables d'origine infectieuse ont touché 46 % des patients traités par

MabCampath et 50 % des patients traités par le chlorambucil. La mort de 1 % des patients sous MabCampath et de 2 % des patients sous chlorambucil était liée à une infection. Dans le groupe MabCampath, des cas de septicémie de grade 3 ont été signalés chez 1,4 % des patients, mais aucun cas de grade 4 n'a été rapporté. Dans le groupe chlorambucil, 0,7 % des patients ont été victimes d'une septicémie de grade 4, mais aucune septicémie de grade 3 n'a été signalée. Une neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 est survenue chez 5 % des patients traités par MabCampath et 3 % des patients traités par le chlorambucil.

Patients déjà traités : Dans les études menées chez des patients déjà traités, au cours desquelles le CMV ne faisait pas l'objet d'une surveillance systématique, des cas d'infection à CMV ont été documentés chez 6 % (9/149) des patients; dans la quasi-totalité d'entre eux, l'infection s'est avérée grave ou menaçante pour la vie du malade. D'autres effets indésirables d'origine infectieuse ont été signalés chez quelque 50 % des patients. Environ 55 % des patients ont fait l'expérience d'au moins un effet indésirable d'origine infectieuse, qui s'est soldé par la mort de 16 % d'entre eux. Une septicémie de grade 3 ou 4 et une neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 ont aussi été signalées chez 10 % des patients.

Cardiaque

Patients non traités antérieurement : Des troubles du rythme cardiaque sont survenus chez 15 % des patients traités par MabCampath. Ils ont atteint le grade 3 ou 4 chez 2 % d'entre eux. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une tachycardie pour laquelle un lien temporel avec la perfusion a été établi. De tels troubles ont également été observés chez 3 % des patients traités par le chlorambucil; ils ont atteint le grade 3 ou 4 chez 2 % d'entre eux.

Patients déjà traités : Des troubles du rythme cardiaque, qui prenaient la forme d'une tachycardie dans la majorité des cas, sont survenus chez 11 % des patients traités par MabCampath (étude 1). Ils ont atteint le grade 3 ou 4 chez 2 % d'entre eux.

Patients non traités antérieurement : Le **Tableau 3** dresse la liste des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des 294 patients désignés au hasard (dans une proportion de un pour un) pour recevoir MabCampath ou le chlorambucil comme traitement de première intention dans la LLC-B. Le **Tableau** fait état des effets indésirables signalés chez des patients non traités antérieurement, sans égard à leur lien avec le traitement. La différence observée quant à la fréquence de ces effets entre les groupes MabCampath et chlorambucil était ≥ 2 %. Le **Tableau** énumère les infections notées chez au moins 2 patients non traités antérieurement, indépendamment de leur lien avec MabCampath ou le chlorambucil. MabCampath a été administré par voie intraveineuse à raison de 30 mg, 3 fois par semaine, pendant 12 semaines tout au plus. La durée médiane du traitement a été de 11,7 semaines et la dose hebdomadaire médiane s'est établie à 82 mg (écart interquartile [25-75 %] : 69 – 90 mg). Le chlorambucil a été administré par voie orale à raison de 40 mg/m² chaque mois pour un total de 12 cycles. La durée médiane du traitement a été de 28,3 semaines (7 cycles).

Tableau 3 : Effets indésirables survenus pendant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de ce dernier chez ≥ 1 %* des patients atteints de LLC-B non traités antérieurement (population retenue pour l'analyse d'innocuité)

Terme recommandé	MabCampath (N = 147)		Chlorambucil (N = 147)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER				
Pyrexie	64	8	3	0
Frissons	50	3	0	0
Fatigue	6	1	5	0
Neutropénie fébrile	3	0	2	0
Anorexie	1	0	3	0
Syncope	1	1	0	0
TROUBLES GÉNÉRAUX DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE				
Hypotension	14	1	0	0
Hypertension	8	3	0	0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE				
Céphalées	7	1	3	0
Tremblements	3	0	1	0
Étourdissements	3	1	0	0
Hypoesthésie	2	0	0	0
TROUBLES DU SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL				
Nausées	13	0	35	1
Vomissements	7	0	18	1
Douleur abdominale	3	0	1	0
Diarrhée	1	0	2	0
Dyspepsie	0	0	2	0
TROUBLES DE LA FRÉQUENCE ET DU RYTHME CARDIAQUES				
Tachycardie	7	0	0	0
Bradycardie	2	1	0	0

Terme recommandé	MabCampath (N = 147)		Chlorambucil (N = 147)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Tachycardie sinusale	2	0	0	0
Palpitations	0	0	1	0
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS				
Diminution du poids	2	0	0	0
AFFECTIONS DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR				
Asthénie	3	0	1	0
Dorsalgie	2	1	0	0
Douleur osseuse	1	0	1	0
Myalgie	1	0	1	0
Douleur musculosquelettique	1	0	1	0
Paresthésie	1	0	0	0
SAIGNEMENTS, TROUBLES DES PLAQUETTES ET DE LA COAGULATION				
Thrombocytopénie	5	5	5	4
Pétéchies	0	0	1	1
Gingivorragie	0	0	1	0
TROUBLES PSYCHIATRIQUES				
Anxiété	1	0	0	0
TROUBLES DES GLOBULES ROUGES				
Anémie	3	2	5	3
TROUBLES DES MÉCANISMES DE DÉFENSE				
Virémie à cytomégalovirus	53	4	6	0
Infection à cytomégalovirus	13	4	0	0
Candidose orale	1	0	0	0
TROUBLES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE				
Dyspnée	7	2	0	0
Hémoptysie	0	0	1	1
Pharyngite	1	0	3	0

Terme recommandé	MabCampath (N = 147)		Chlorambucil (N = 147)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Pneumonie	2	1	1	1
Bronchospasme	2	1	0	0
Bronchite	1	0	1	1
Bronchopneumonie	1	1	1	1
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DE SES ANNEXES				
Urticaire	15	2	1	0
Éruptions cutanées	12	1	1	0
Prurit	3	0	1	0
Érythème	3	0	1	0
Cyanose	1	0	0	0
Eczéma allergique	1	0	0	0
Hyperhidrose	1	0	0	0
TROUBLES DES GLOBULES BLANCS ET DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL				
Neutropénie	9	7	1	1
Leucopénie	1	1	1	1

* ≥ 1 % équivaut à au moins 2 patients traités par MabCampath ou le chlorambucil

Tableau 4 : Effets indésirables signalés chez des patients atteints de LLC-B non traités antérieurement, sans égard à leur lien avec MabCampath ou le chlorambucil (différence ≥ 2 % observée entre les groupes)

Système, organe ou classe Terme recommandé	MabCampath (N = 147)	Chlorambucil (N = 147)
Manifestations au site d'application		
Cellulite	0	4 (2,7 %)
Troubles du système gastro-intestinal		
Douleur abdominale haute	5 (3,4 %)	2 (1,4 %)
Affections de l'appareil locomoteur		
Spasmes musculaires	1 (0,7 %)	4 (2,7 %)
Faiblesse musculaire	3 (2,0 %)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	15 (10,2 %)	5 (3,4 %)
Troubles des mécanismes de défense		
Candidose	6 (4,1 %)	2 (1,4 %)
Herpès simplex	1 (0,7 %)	5 (3,4 %)
Infection virale	5 (3,4 %)	2 (1,4 %)
Troubles de l'appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,4 %)	7 (4,8 %)
Douleur pharyngolaryngée	1 (0,7 %)	5 (3,4 %)
Affections de la peau et de ses annexes		
Sueurs nocturnes	2 (1,4 %)	7 (4,8 %)
Troubles de l'appareil urinaire		
Infection urinaire	3 (2,0 %)	6 (4,1 %)

Les termes figurant au Tableau 3 ont été exclus du présent tableau.

Tableau 5 : Infections notées chez au moins 2 patients non traités antérieurement, indépendamment de leur lien avec MabCampath ou le chlorambucil

	MabCampath N = 147	Chlorambucil N = 147
	N (%)	N (%)
Bronchite	11 (7,5 %)	7 (4,8 %)
Bronchite aiguë	2 (1,4 %)	4 (2,7 %)
Bronchopneumonie	3 (2,0 %)	4 (2,7 %)
Candidose	6 (4,1 %)	2 (1,4 %)
Cellulite	0	4 (2,7 %)
Cystite	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Infection à cytomégalovirus	23 (15,6 %)	0
Virémie à cytomégalovirus	82 (55,8 %)	12 (8,2 %)
Furoncle	0	2 (1,4 %)
Herpès simplex	1 (0,7 %)	5 (3,4 %)
Herpès zoster	3 (2,0 %)	4 (2,7 %)
Infection	3 (2,0 %)	1 (0,7 %)
Grippe	0	2 (1,4 %)
Laryngopharyngite	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Pneumonie lobaire	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Rhinopharyngite	2 (1,4 %)	4 (2,7 %)
Candidose orale	3 (2,0 %)	0
Pharyngite	10 (6,8 %)	15 (10,2 %)
Pneumonie	13 (8,8 %)	7 (4,8 %)
Rhinite	7 (4,8 %)	8 (5,4 %)
Septicémie	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Sinusite	3 (2,0 %)	1 (0,7 %)
Amygdalite	1 (0,7 %)	3 (2,0 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,4 %)	7 (4,8 %)
Urétrite	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Infection urinaire	3 (2,0 %)	6 (4,1 %)
Infection virale	5 (3,4 %)	2 (1,4 %)

Parmi les patients non traités antérieurement, 80,3 % de ceux qui étaient sous MabCampath et 55,4 % de ceux qui étaient sous chlorambucil ont ressenti des effets indésirables d'origine infectieuse qui n'étaient pas nécessairement liés au traitement. Deux morts ont été dénombrées dans le groupe MabCampath, sans toutefois que le traitement soit mis en cause. Dans le groupe chlorambucil, ce sont 3 décès qui ont été enregistrés, dont un (encéphalite à *Listeria*) a été considéré comme lié au traitement. Exception faite de 2 cas de pneumonie, l'un non mortel dans le groupe MabCampath et l'autre mortel dans le groupe chlorambucil, tous les effets indésirables d'origine infectieuse survenus chez des patients non traités antérieurement se sont estompés.

Les effets indésirables suivants, énumérés par système ou appareil et exclus du Tableau 3, ont été observés pendant le traitement par MabCampath chez < 1 % de tous les sujets ayant pris part aux essais cliniques menés chez des patients non traités antérieurement :

- Manifestations au site d'application : érythème au point de perfusion, œdème au point d'injection
- Troubles touchant l'organisme entier : réaction anaphylactique, hypersensibilité, œdème localisé, lymphadénopathie, malaise, sensation désagréable dans la bouche
- Troubles généraux du système cardiovasculaire : angine de poitrine, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde
- Troubles du système nerveux central et périphérique : vertige
- Troubles du système gastro-intestinal : iléus, inflammation des muqueuses, dérangements d'estomac
- Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques : arythmie supraventriculaire, fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires
- Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperglycémie, diminution des protéines totales, syndrome de lyse tumorale
- Affections de l'appareil locomoteur : arthralgie, spasmes musculaires, douleur à la cage thoracique
- Saignements, troubles des plaquettes et de la coagulation : épistaxis
- Troubles des mécanismes de défense : infection à streptocoques bêta-hémolytiques, teigne corporelle, candidose, candidose génitale, zona ophtalmique, septicémie, bactériémie à staphylocoques, tuberculose
- Troubles de l'appareil respiratoire : rhinite, dysphonie, hypoxie, rhinopharyngite, épanchement pleural, rhinorrhée
- Affections de la peau et de ses annexes : dermatite, éruption maculopapuleuse
- Troubles de l'appareil urinaire : cystite, dysurie, infection urinaire, diminution du débit urinaire
- Troubles vasculaires (extracardiaques) : bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique
- Troubles de la vue : conjonctivite
- Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial : agranulocytose, lymphopénie

Patients déjà traités

Des données d'innocuité additionnelles ont été recueillies dans le cadre de 3 études comportant un seul groupe de traitement et menées auprès de 149 patients atteints de LLC qui avaient déjà été traités et qui ont reçu 30 mg de MabCampath par voie intraveineuse, 3 fois par semaine, pendant 4 à 12 semaines (dose cumulative médiane : 673 mg [plage de 2 à 1106 mg]; durée médiane du traitement : 9 semaines).

Le **Tableau** dresse la liste des effets indésirables, incluant les effets sévères ou qui ont menacé la vie des patients (grade 3 ou 4 selon la version 2.0 des critères de toxicité [CTC ou *Common Toxicity Criteria*] du National Cancer Institute), qui ont été signalés chez ≥ 1 % des patients déjà traités.

Tableau 5 : Effets indésirables survenus pendant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de ce dernier chez ≥ 1 % des patients atteints de LLC-B déjà traités (études 1, 2 et 3)

Terme recommandé	ÉTUDES SUR LA LLC-B Patients déjà traités (N = 149)	
	TOUT Grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
MANIFESTATIONS AU SITE D'APPLICATION		
CELLULITE	1	1
RÉACTION AU POINT D'INJECTION	1	0
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER		
GRANDS FRISSONS	85	15
FIÈVRE	82	14
FATIGUE	27	4
ANOREXIE	13	1
ASTHÉNIE	9	0
DOULEUR	7	1
DOULEUR THORACIQUE	6	1
MALAISE	5	0
SENSATION DE CHANGEMENT DE TEMPÉRATURE	5	0
DORSALGIE	5	2
SYMPTÔMES PSEUDO-GRIPPAUX	5	0
FIÈVRE NEUTROPÉNIQUE	5	1
ŒDÈME	1	0
ŒDÈME BUCCAL	1	1
TROUBLES GÉNÉRAUX DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE		
HYPOTENSION	30	3
HYPERTENSION	9	1
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE		
CÉPHALÉES	18	1

	ÉTUDES SUR LA LLC-B Patients déjà traités (N = 149)	
Terme recommandé	TOUT Grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
PARESTHÉSIE	6	0
TREMBLEMENTS	6	0
ÉTOURDISSEMENTS	5	0
HYPOESTHÉSIE	3	0
VERTIGE	3	0
HYPERKINÉSIE	1	0
TROUBLES DU SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL		
NAUSÉES	49	2
VOMISSEMENTS	37	4
DIARRHÉE	13	1
DOULEUR ABDOMINALE	6	2
STOMATITE	5	1
DYSPEPSIE	4	0
STOMATITE ULCÉRATIVE	3	0
CONSTIPATION	2	0
INFLAMMATION DE LA MUQUEUSE (SANS AUTRE PRÉCISION)	2	0
FLATULENCES	1	0
TROUBLES DE LA FRÉQUENCE ET DU RYTHME CARDIAQUES		
TACHYCARDIE	5	1
PALPITATIONS	1	0
TROUBLES DU FOIE ET DE LA VÉSICULE BILIAIRE		
FONCTION HÉPATIQUE ANORMALE	1	0
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS		
DIMINUTION DU POIDS	5	0
DÉSHYDRATATION	2	2
HYPOCALCÉMIE	2	0
HYPONATRÉMIE	1	1
SOIF	1	0
AFFECTIONS DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR		

	ÉTUDES SUR LA LLC-B Patients déjà traités (N = 149)	
Terme recommandé	TOUT Grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
MYALGIE	9	0
DOULEUR SQUELETTIQUE	3	1
ARTHRALGIE	1	0
SAIGNEMENTS, TROUBLES DES PLAQUETTES ET DE LA COAGULATION		
THROMBOCYTOPÉNIE*	72	50
PURPURA	2	0
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
ANXIÉTÉ	3	0
SOMNOLENCE	3	0
CONFUSION	2	1
DÉPRESSION	2	0
INSOMNIE	1	0
TROUBLES DES GLOBULES ROUGES		
ANÉMIE*	77	38
TROUBLES DES MÉCANISMES DE DÉFENSE		
SEPTICÉMIE	18	13
HERPÈS SIMPLEX	10	1
CANDIDOSE	10	1
INFECTION	7	1
INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS	6	3
HERPÈS ZOSTER	5	1
ABCÈS	3	0
INFECTION À <i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i>	3	3
INFECTION BACTÉRIENNE	2	0
INFECTION VIRALE	1	1
TROUBLES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE		
DYSPNÉE	18	6
PNEUMONIE	18	13
BRONCHITE	9	1

	ÉTUDES SUR LA LLC-B Patients déjà traités (N = 149)	
Terme recommandé	TOUT Grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
BRONCHOSPASME	6	2
SINUSITE	6	1
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES	6	0
TOUX	4	1
PHARYNGITE	4	0
PNEUMONITE	3	3
HYPOXIE	2	1
HÉMOPTYSIE	1	0
INFILTRATION PULMONAIRE	1	1
RHINITE	1	0
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DE SES ANNEXES		
ÉRUPTIONS CUTANÉES	29	3
URTICAIRE	28	5
PRURIT	21	1
TRANSPIRATION ACCRUE	15	1
ÉRUPTION ÉRYTHÉMATEUSE	4	1
ÉRUPTION BULLEUSE	1	1
AFFECTION DE LA PEAU	1	0
TROUBLES DES ORGANES DES SENS		
PERTE DU GOÛT	2	1
TROUBLES DE L'APPAREIL URINAIRE		
INFECTION URINAIRE	3	0
HÉMATURIE	1	1
TROUBLES VASCULAIRES (EXTRACARDIAQUES)		
BOUFFÉES VASOMOTRICES	4	0
VASOSPASME	1	0
TROUBLES DE LA VUE		
CONJONCTIVITE	2	0
ENDOPHTALMIE	1	1

	ÉTUDES SUR LA LLC-B Patients déjà traités (N = 149)	
Terme recommandé	TOUT Grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
TROUBLES DES GLOBULES BLANCS ET DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL		
GRANULOCYTOPÉNIE*	80	63
PANCYTOPÉNIE	5	3
LEUCOPÉNIE	1	1
LYMPHOCYTES ATYPIQUES	1	1

* Des résultats d'analyse anormaux ont été inclus dans ce tableau, selon les grades de toxicité CTC du NCI pour les valeurs obtenues en laboratoire. Les effets indésirables dont la toxicité est passée d'un grade faible à élevé après le début de l'étude ont été inclus dans la colonne de fréquence « TOUT grade ». Les effets indésirables dont la toxicité est passée d'un grade faible au grade 3 ou plus après le début de l'étude ont été inclus dans la colonne de fréquence « Grade 3 ou 4 ».

Durant les études cliniques menées auprès de patients atteints de LLC-B déjà traités, on n'a observé aucun autre effet indésirable significatif sur le plan clinique dont l'incidence était inférieure à 1 %, mis à part ceux déjà mentionnés dans la monographie du produit.

Au cours de l'étude 1, tous les patients devaient recevoir un traitement prophylactique contre l'herpès et la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPC) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et faisaient l'objet d'un suivi relatif aux infections pendant 6 mois. Quarante patients (43 %) sur les 93 ont présenté 59 infections (une infection ou plus par patient) liées à MabCampath pendant le traitement ou au cours des 6 mois suivant l'administration de la dernière dose. Parmi ces patients, 34 (37 %) ont présenté 42 infections de gravité de grade 3 ou 4; 11 (18 %) infections ont entraîné le décès du patient. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des infections de grade 3 ou 4 sont survenues pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose. De plus, on a signalé la survenue d'au moins un épisode de neutropénie fébrile (nombre absolu de neutrophiles [NAN] ≤ 500 cellules/μL) chez 10 % des patients.

Les types d'infections suivants ont été observés pendant l'étude 1 : septicémie de grade 3 ou 4 chez 12 % des patients, dont 1 décès, pneumonie de grade 3 ou 4 chez 15 % des patients, dont 5 décès, et infections opportunistes de grade 3 ou 4 chez 17 % des patients, dont 4 décès. On a signalé des infections à *Candida* chez 5 % des patients, des infections à cytomégalovirus (CMV) chez 8 % (4 % de gravité de grade 3 ou 4), une aspergillose chez 2 %, dont 1 % chez qui elle a été fatale, une mucormycose fatale chez 2 %, une pneumonie à *Cryptococcus* fatale chez 1 %, une méningite à *Listeria monocytogenes* chez 1 %, un zona disséminé chez 1 %, un herpès simplex de grade 3 chez 2 % et une pneumonie à *Torulopsis* chez 1 %. Un patient (1 %) ayant arrêté le traitement prophylactique anti-PPC a présenté une PPC.

Au cours des études 2 et 3, où le traitement prophylactique anti-herpès et anti-PPC était optionnel, 37 patients (66 %) ont présenté 47 infections pendant ou après le traitement par MabCampath. En plus des infections

opportunistes mentionnées précédemment, les types d'effets suivants ont été observés pendant ces études : pneumonite interstitielle de cause inconnue et leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Effets indésirables graves observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables graves ci-dessous ont été signalés sans égard à leur lien avec le traitement chez au moins un patient traité par MabCampath administré en monothérapie au cours d'études (ces effets ne sont mentionnés nulle part ailleurs dans la monographie). Ces études ont été menées chez des patients atteints de LLC et de lymphomes (N = 892) et chez des patients présentant des maladies non malignes (N = 152), comme l'arthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques, ou ayant subi une transplantation d'organe.

Organisme entier : réactions allergiques, réaction anaphylactoïde, ascite, hypovolémie, syndrome pseudo-grippal, œdème buccal, fièvre neutropénique et syncope.

Troubles du système cardiovasculaire : insuffisance cardiaque, cyanose, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, angine de poitrine, coronaropathie, infarctus du myocarde et péricardite.

D'autres effets indésirables graves, dont les suivants, ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement : augmentation du taux de troponine, mort subite d'origine cardiaque, bradycardie sinusale, ischémie myocardique, tachycardie supraventriculaire et insuffisance cardiopulmonaire.

Troubles du système nerveux central et périphérique : démarche anormale, aphasie, coma, convulsions épileptiques, paralysie et méningite.

D'autres effets indésirables graves, dont les suivants, ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement : infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral ischémique et baisse du niveau de conscience.

Troubles du système endocrinien : hyperthyroïdie.

Troubles du système gastro-intestinal : ulcère duodéal, œsophagite, gingivite, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, hémorroïdes, occlusion intestinale, perforation intestinale, méléna, iléus paralytique, ulcère gastroduodéal, colite pseudomembraneuse, colite, pancréatite, péritonite, hyperbilirubinémie, insuffisance hépatique, atteinte hépatocellulaire, hypoalbuminémie et douleurs biliaires.

D'autres effets indésirables graves, dont les suivants, ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement : saignement hémorroïdaire, inflammation gastro-intestinale, gastrite, hépatite et cholécystite.

Troubles de l'appareil cochléaire et vestibulaire : diminution de l'ouïe.

D'autres effets indésirables graves, dont le syndrome vestibulaire aigu, ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement.

Troubles métaboliques et nutritionnels : acidose, aggravation du diabète sucré, déshydratation, surcharge en fluides, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypoglycémie, hyponatrémie, augmentation de la phosphatase alcaline et alcalose respiratoire.

Affections de l'appareil locomoteur : arthrite ou aggravation de l'arthrite, arthropathie, fracture osseuse, myosite, atrophie musculaire, faiblesse musculaire, ostéomyélite et polymyosite.

Néoplasmes : lymphome malin, néoplasme testiculaire malin, cancer de la prostate, dysglobulinémie plasmocytaire, leucémie secondaire, carcinome squameux, transformation en lymphome agressif et transformation en leucémie prolymphocytaire.

D'autres effets indésirables graves, dont les suivants, ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement : épanchement pleural malin et syndrome de lyse tumorale.

Saignements, troubles des plaquettes et de la coagulation : troubles de la coagulation, coagulation intravasculaire disséminée, hématome, embolie pulmonaire et thrombocytémie.

D'autres effets indésirables graves, incluant une thrombocytopenie auto-immune (dont l'installation peut être retardée), ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement.

Troubles psychiatriques : confusion, hallucinations, nervosité, anomalies de la pensée et apathie.

Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial : agranulocytose, aplasie, diminution de l'haptoglobine, lymphadénopathie et dépression médullaire osseuse.

D'autres effets indésirables graves, dont une leucopénie, ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement.

Troubles des globules rouges : hémolyse, anémie hémolytique, infarctus splénique et splénomégalie.

D'autres effets indésirables graves, dont une érythroblastopénie chronique acquise, ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement.

Affections de l'appareil reproducteur : dysplasie cervicale.

Troubles des mécanismes de défense : abcès, infection bactérienne, infection à *Pneumocystis jiroveci* et otite moyenne.

D'autres effets indésirables graves, dont les suivants, ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement : infection par le virus varicelle-zona et autres infections virales (non précisées), infections et virémie à cytomégalovirus, tuberculose, pneumonie lobaire, bronchopneumonie, choc septique, candidose, infection à entérocoques et hypogammaglobulinémie.

Troubles de l'appareil respiratoire : asthme, bronchite, maladie pulmonaire obstructive chronique, hémoptysie, hypoxie, épanchement pleural, pleurésie, pneumothorax, œdème pulmonaire, fibrose pulmonaire, infiltration pulmonaire, dépression respiratoire, insuffisance respiratoire, sinusite, stridor et sensation de constriction de la gorge.

Affections de la peau et de ses annexes : œdème de Quincke, éruption bulleuse, cellulite et éruption purpurique. D'autres effets indésirables graves, dont les suivants, ont été observés uniquement chez des patients non traités antérieurement : dermatite exfoliative et eczéma allergique.

Troubles des organes des sens : perte du goût.

Troubles de l'appareil urinaire : fonction rénale anormale, insuffisance rénale aiguë, anurie, œdème facial, hématurie, néphropathie toxique, obstruction de l'uretère, rétention urinaire et infection urinaire.

Troubles vasculaires (extracardiaques) : hémorragie cérébrale, troubles vasculaires cérébraux, thrombose veineuse profonde, fragilité capillaire accrue, hémorragie intracrânienne, phlébite, hémorragie sous-arachnoïde et thrombophlébite.

Troubles de la vue : endophtalmie.

Chez les patients non traités antérieurement, les seuls effets indésirables graves signalés chez au moins 1 patient traité par MabCampath ont été les suivants : virémie à cytomégalovirus, infection à cytomégalovirus, neutropénie fébrile, pneumonie et bronchopneumonie. Les manifestations liées au cytomégalovirus ont été les seuls effets indésirables graves d'origine médicamenteuse répertoriés plus couramment chez les patients traités par MabCampath.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Expérience post-commercialisation de MabCampath

Les effets indésirables suivants ont été relevés au cours de la pharmacovigilance de l'alemtuzumab employé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) (commercialisé sous la marque MabCampath®), ainsi que pour le traitement d'autres troubles, habituellement à des doses plus élevées et plus fréquentes (p. ex. 30 mg). Comme ces effets indésirables sont signalés de façon volontaire par des individus appartenant à une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou d'établir une relation causale avec le traitement par MabCampath d'une manière fiable.

Réactions attribuables à la perfusion : Des réactions graves et parfois mortelles, notamment un bronchospasme, une hypoxie, une syncope, des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un arrêt respiratoire, un infarctus du myocarde, des arythmies, une insuffisance cardiaque aiguë et un arrêt cardiaque,

ont été observées. Des cas d'anaphylaxie sévère et d'autres réactions d'hypersensibilité, y compris le choc anaphylactique et l'œdème de Quincke, ont également été signalés suivant l'administration de MabCampath. L'utilisation d'une prémédication et de doses croissantes peuvent permettre d'atténuer, voire d'éviter ces manifestations (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Infections et infestations : Des infections graves et parfois mortelles, de type viral (p. ex. infections à adénovirus, à parainfluenza et à hépatite B; leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]; infection à Epstein-Barr, y compris le trouble lymphoprolifératif associé à ce virus), bactérien (y compris la tuberculose, les mycobactérioses atypiques et la nocardiose), protozoaire (p. ex. infection à *Toxoplasma gondii*) et fongique (p. ex. mucormycose rhinocérébrale), y compris des cas attribuables à la réactivation d'une infection latente, ont été notées dans le cadre de la pharmacovigilance. Le traitement anti-infectieux prophylactique recommandé semble efficace pour réduire le risque d'herpès et d'infection à PPC. Des cas d'infection par le virus d'Epstein-Barr (VEB), des cas d'hépatite parfois mortels associés au VEB et des troubles lymphoprolifératifs associés au VEB ont été signalés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : saignements sévères

Troubles immunitaires : Des effets auto-immuns graves et parfois mortels, dont une réaction du greffon contre l'hôte associée aux transfusions, le syndrome de Goodpasture, la maladie de Graves, l'anémie hémolytique auto-immune, la thrombocytopénie auto-immune, l'anémie aplasique, le syndrome de Guillain-Barré et sa forme chronique, de même qu'une polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique ont été recensés. Un résultat positif au test de Coombs ainsi que des cas mortels de réaction du greffon contre l'hôte associée aux transfusions ont également été observés. Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) ont aussi été signalés.

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation, syndrome de lyse tumorale ayant connu une issue mortelle

Troubles du système nerveux : étourdissements, neuropathie optique. Une hémorragie intracrânienne mortelle a été signalée chez des patients qui présentaient une thrombocytopénie; des accidents vasculaires cérébraux (AVC), y compris des cas d'AVC hémorragique et ischémique ont été rapportés.

Troubles cardiaques : Une insuffisance cardiaque congestive, une cardiomyopathie et une diminution de la fraction d'éjection ont été rapportées chez des patients préalablement traités par des agents potentiellement cardiotoxiques.

Troubles hépatobiliaires : hépatite auto-immune, anomalies de la fonction hépatique. Des cas d'hépatite (associés à l'infection par le VEB) ont été signalés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles psychiatriques : confusion

Troubles rénaux et urinaires : anomalies de la fonction rénale, glomérulonéphrite

Expérience post-commercialisation de Lemtrada®

Les effets indésirables suivants ont été relevés au cours de la pharmacovigilance de l'alemtuzumab employé pour le traitement des formes rémittentes de la sclérose en plaques et commercialisé sous la marque Lemtrada®. Comme ces effets indésirables sont signalés de façon volontaire par des individus appartenant à une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou d'établir une relation causale avec le traitement par l'alemtuzumab d'une manière fiable.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : neutropénie, thrombocytopénie

Troubles hépatobiliaires : hépatite auto-immune

Troubles immunitaires : hépatite auto-immune, vasculite, syndrome de Guillain-Barré, lymphohistiocytose hémophagocytaire

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral (AVC), y compris des cas d'AVC hémorragique et ischémique, dissection artérielle cervicocéphalique, encéphalite auto-immune¹

Troubles du système endocrinien : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite

Troubles gastro-intestinaux : Des cas de cholécystite, certains ayant pris la forme d'une cholécystite alithiasique aiguë ou non, ont été rapportés chez des patients traités par Lemtrada.

Infections et infestations : Des infections à cytomégalovirus et des infections opportunistes ont été signalées chez des patients traités par Lemtrada ayant reçu des corticostéroïdes en concomitance.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hémorragie alvéolaire

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de Lemtrada.

¹ Safety Evaluation Report CAMPATH (ALEMTUZUMAB) Autoimmune Encephalitis, Aug 18, 2022, Meenakshi Patil

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle des interactions médicamenteuses avec MabCampath (alemtuzumab) n'a été menée. Une réponse immunitaire à MabCampath peut éventuellement nuire à des tests sériques de diagnostic pratiqués à l'aide d'anticorps.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'alemtuzumab se lie au CD52, un antigène non modulateur présent à la surface de presque tous les lymphocytes B et T, d'une majorité de monocytes, de macrophages et de cellules tueuses naturelles (NK) et d'une sous-population de granulocytes. L'analyse des échantillons prélevés chez de nombreux volontaires n'a pas montré l'expression de l'antigène CD52 sur les érythrocytes ou les cellules souches hématopoïétiques. Le mode d'action envisagé est la lyse des cellules leucémiques dépendante des anticorps, suivant la fixation à la surface de la cellule. La fixation de MabCampath-1H au fragment Fab a été observée dans des tissus lymphoïdes et le système des mononucléaires phagocytes. Une proportion des cellules de la moelle osseuse, dont certaines cellules CD34⁺, exprime des taux variables de CD52. Une fixation significative a également été observée dans la peau et l'appareil reproducteur masculin (épididyme, sperme, vésicule séminale). L'antigène CD52 est mis en évidence par la coloration des spermatozoïdes matures, mais ni les cellules spermatogènes ni les spermatozoïdes immatures ne portent de traces de coloration.

10.3 Pharmacocinétique

[texte]Le profil pharmacocinétique de MabCampath (alemtuzumab) a été établi dans le cadre d'une étude portant sur 30 patients atteints de LLC-B qui avaient déjà été traités, mais n'avaient jamais reçu MabCampath et chez qui un traitement antérieur aux analogues des purines avait échoué. On a administré MabCampath par perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures, selon le schéma posologique recommandé, en commençant par une dose de 3 mg pour atteindre une dose de 30 mg administrés 3 fois par semaine pendant 12 semaines au maximum. Le comportement pharmacocinétique de MabCampath suit un modèle non linéaire quant à l'élimination. Après la dernière dose de 30 mg, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 0,18 L/kg (plage de 0,1 à 0,4 L/kg). La clairance générale a diminué après l'administration de doses multiples en raison d'une baisse de l'élimination commandée par les récepteurs (à cause de la disparition de récepteurs CD52 du sang périphérique). Après 12 semaines de traitement, la valeur moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) chez les patients était 7 fois plus élevée. La demi-vie moyenne était de 11 heures (plage de 2 à

32 heures) après la première dose de 30 mg, et de 6 jours (plage de 1 à 14 jours) après la dernière dose de 30 mg.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : Le comportement pharmacocinétique de MabCampath chez l'enfant n'a pas été évalué.

Personnes âgées : Des comparaisons de valeurs de l'ASC chez des patients atteints de LLC-B déjà traités, dont certains étaient âgés de 65 ans ou plus (n = 6) et d'autres, de moins de 65 ans (n = 15) laissent croire qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose en fonction de l'âge.

Sexe : Des comparaisons de valeurs de l'ASC chez des femmes (n = 4) et des hommes (n = 17) atteints de LLC-B déjà traités laissent croire qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose en fonction du sexe.

Insuffisance hépatique : Les effets de l'insuffisance hépatique sur le comportement pharmacocinétique de MabCampath n'ont pas été évalués.

Insuffisance rénale : Les effets de l'insuffisance rénale sur le comportement pharmacocinétique de MabCampath n'ont pas été évalués.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

MabCampath (alemtuzumab) doit être conservé entre 2 et 8 °C (entre 36 et 46 °F). Ne pas congeler. SI LE FLACON DE 30 mg/mL A ÉTÉ CONGELÉ, IL FAUT LE JETER. Protéger de l'exposition directe au soleil.

MabCampath ne contient pas d'agents de conservation antimicrobiens. Il doit être administré dans les 8 heures suivant sa dilution. La solution diluée de MabCampath peut être conservée à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) ou au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Elle doit être gardée à l'abri de la lumière.

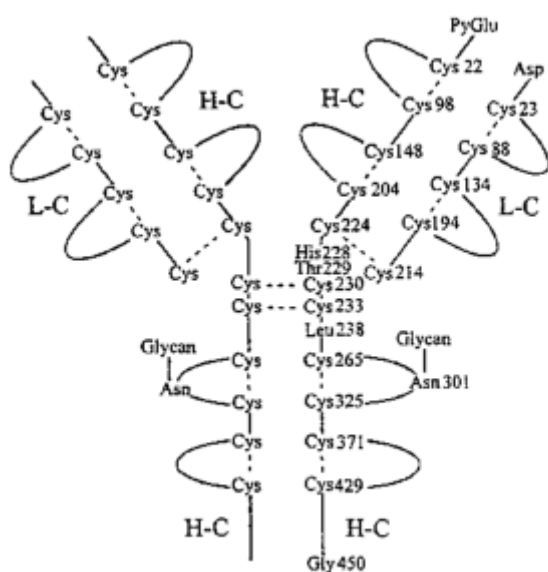
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : alemtuzumab

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : MabCampath (alemtuzumab) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dérivé de l'ADN (MabCampath-1H) dirigé contre l'antigène cible CD52, une glycoprotéine de surface de 21-28 kilodaltons. L'anticorps MabCampath-1H est une immunoglobuline IgG₁ kappa composée d'une infrastructure variable et de régions constantes humaines ainsi que de régions déterminantes de la complémentation obtenues à partir d'un anticorps monoclonal murin (rat) (MabCampath-1G). L'anticorps MabCampath-1H a une masse moléculaire d'environ 150 kilodaltons. La structure moléculaire de MabCampath consiste en 2 chaînes polypeptidiques légères (L-C) de 24 kilodaltons et 2 chaînes polypeptidiques lourdes (H-C) de 49 kilodaltons liées par 2 ponts disulfures (L-C)-(H-C) et 2 ponts disulfures (H-C)-(H-C) pour former une molécule en forme de Y. Chaque molécule contient 12 ponts disulfures liant les chaînes et 1 résidu d'asparagine dans chaque chaîne lourde pouvant faire l'objet d'une glycosylation.

Caractéristiques du produit :

MabCampath est une solution isotonique stérile, transparente et incolore d'un pH de 6,8 à 7,4 destinée à l'injection.

Chaque flacon de 30 mg/mL à usage unique contient 1 mL de solution. Chaque mL de MabCampath contient 30 mg d'alemtuzumab, 8,0 mg de chlorure de sodium, 1,44 mg de phosphate dibasique de sodium, 0,2 mg de chlorure de potassium, 0,2 mg de dihydrogénophosphate de potassium, 0,1 mg de polysorbate 80 et 0,0187 mg d'édétate disodique dihydraté. Aucun agent de conservation n'y a été ajouté.

MabCampath est produit dans une suspension de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) en culture sur un milieu contenant de la néomycine. Cette dernière ne peut être détectée dans le produit final.

Inactivation virale

La sécurité virologique de MabCampath est confirmée par la sélection et la qualification des fournisseurs, l'analyse des matières premières, les études de caractérisation des banques de cellules, la validation de la capacité d'élimination et d'inactivation virales pendant le processus de purification de l'alemtuzumab, et l'analyse routinière en cours de fabrication.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement des patients atteints de LLC-B progressive non précédemment traitée.

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques portant sur le traitement des patients atteints de LLC-B progressive non traitée auparavant.

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets	Âge médian (étendue)	Sexe (hommes/femmes)
4	Essai comparatif de phase 3, ouvert, à répartition aléatoire	MabCampath à 30 mg IV 3 fois/semaine pendant un maximum de 12 semaines (3 mois) ou chlorambucil à 40 mg/m ² PO une fois tous les 28 jours, jusqu'à un maximum de 12 cycles (12 mois)	Total : 297 patients 149 ont été randomisés pour recevoir MabCampath et 148 pour recevoir le chlorambucil	Groupe Mabcampath : 59 (35, 86) Groupe chlorambucil : 60 (36, 83)	Groupe Mabcampath : 106/43 Groupe chlorambucil : 107/41

Patients atteints de LLC-B non traités antérieurement (étude 4)

L'innocuité et l'efficacité de MabCampath ont été évaluées au cours d'une étude comparative ouverte de phase III avec répartition aléatoire menée auprès de patients atteints de LLC-B (stades I à IV de Rai) qui n'avaient jamais été traités et qui devaient l'être (étude 4). Cette étude avait pour principal objectif de démontrer la supériorité de MabCampath sur le chlorambucil comme traitement de première intention chez des patients atteints de LLC-B évolutive, en fonction de la survie sans progression (SSP). Elle visait en second lieu à comparer les taux de survie globale, de réponse complète (RC) et de réponse globale (réponses complète et partielle) en fonction des critères de 1996 du National Cancer Institute Working Group (NCTWG), ainsi que la durée de la réponse au traitement, le temps écoulé avant l'échec du traitement, le délai avant l'instauration d'un traitement de rechange et l'innocuité des 2 traitements.

Pour être admissibles à l'étude CAM307, les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, être atteints d'une LLC-B évolutive confirmée sur le plan histopathologique (CD5⁺, CD19⁺, CD23⁺) et nécessitant l'instauration d'un traitement, ne pas avoir été traités antérieurement, se situer aux stades I à IV de la classification de Rai et présenter des fonctions hépatique et rénale normales. Un nombre absolu de neutrophiles < 0,5 × 10⁹/L, un nombre de plaquettes < 10 × 10⁹/L, des antécédents de greffe de moelle osseuse et la présence d'une thrombocytopenie auto-immune, d'une infection évolutive ou d'importantes affections concomitantes susceptibles de compromettre la participation à l'étude figuraient au nombre des motifs d'exclusion.

Les patients ont été répartis aléatoirement, dans une proportion de un pour un, de façon à recevoir 30 mg de MabCampath par voie i.v. 3 fois par semaine pendant tout au plus 12 semaines (3 mois) ou 40 mg/m² de chlorambucil par voie orale, une fois tous les 28 jours, pendant un maximum de 12 cycles (12 mois). Tous les patients soumis à MabCampath ont reçu, pendant le traitement, du sulfaméthoxazole-triméthoprime en comprimés extra-forts (DS) ou l'équivalent afin de prévenir la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, ainsi que du famciclovir ou un médicament équivalent à titre de traitement prophylactique contre l'herpès. La prophylaxie s'est poursuivie pendant au moins 2 mois après la fin du traitement par MabCampath ou jusqu'à ce que le nombre des lymphocytes CD4⁺ soit ≥ 200 cellules/μL, selon ce qui survenait le plus tard. Les paramètres de délai de progression ont été calculés à partir de la date de la répartition aléatoire, sauf pour la durée de la réponse, qui a été établie à partir de l'atteinte d'une réponse maximale.

Cette étude a réuni 297 patients (213 hommes et 84 femmes dont l'âge médian était de 60 ans) dont 149 ont reçu MabCampath et 148, le chlorambucil après répartition aléatoire. La plupart des patients (96 %) affichaient un indice fonctionnel de 0 ou 1 selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Parmi les participants, 22 % présentaient des ganglions lymphatiques volumineux (≥ 5 cm). La répartition des patients s'est faite au hasard dans le but néanmoins de garantir un équilibre quant au stade de la maladie selon la classification de Rai (I/II vs III/IV), à l'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans), au sexe, à l'indice fonctionnel (0 ou 1 vs 2), au volume maximal des ganglions lymphatiques (< 5 cm vs ≥ 5 cm) et à l'établissement participant. Les caractéristiques démographiques de la population à l'étude figurent au

Tableau . Conformément au protocole de l'étude, la réponse au traitement devait être évaluée par les investigateurs ainsi que par un comité d'examen indépendant.

Tableau 8 : Résumé des données démographiques sur les patients non traités antérieurement (étude 4)

Caractéristiques	MabCampath (N = 149)	Chlorambucil (N = 148)
------------------	-------------------------	---------------------------

Sexe (masculin/féminin)	106/43	107/41
Âge médian (tranche d'âge)	59 (35 - 86)	60 (36 - 83)
Stade de Rai (comité d'examen indépendant)*		
I-II	62,4 %	64,9 %
III-IV	33,6 %	33,1 %
Volume maximal des ganglions lymphatiques ≥ 5 cm	22,1 %	23,0 %
Indice fonctionnel de 0 ou 1 selon l'OMS	96,0 %	96,6 %

* Selon le comité d'examen indépendant, 9 patients (dont 6 étaient sous MabCampath et 3 sous chlorambucil) se situaient au stade 0 de la classification de Rai (n = 5) ou n'étaient pas atteints de LLC-B (diagnostic non confirmé) (n = 4).

Ce sont les évaluations du comité d'examen indépendant qui sous-tendent l'ensemble des données d'efficacité présentées (**Error! Reference source not found.**, Figure 1). MabCampath se révèle supérieur au chlorambucil sur les plans de la survie sans progression (SSP), du délai avant l'instauration d'un traitement de rechange ainsi que des taux de réponse complète et de réponse globale. Les taux de réponse complète et de réponse globale sont présentés au **Error! Reference source not found.**, alors que les résultats concernant la SSP sont exposés au Tableau . La SSP est également illustrée sous la forme d'une courbe de Kaplan-Meier à la Figure 1. Pour comparer la SSP et le délai avant l'instauration d'un traitement de rechange d'un groupe de traitement à l'autre, on a utilisé un test logarithmique par rangs stratifié en fonction du stade de Rai (I/II vs III/IV).

Tableau 9 : Résultats de l'étude 4 dans le traitement de patients atteints de LLC-B progressive non traitée précédemment

Paramètres	Taux de réponse et durée de cette dernière d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant		
	MabCampath (N = 149)	Chlorambucil (N = 148)	Valeur p
Taux de réponse globale (IC à 95 %)	83,2 % (76,2 %; 88,8 %)	55,4 % (47,0 %; 63,6 %)	< 0,0001*
Taux de réponse complète (IC à 95 %)	24,2 % (17,5 %; 31,8 %)	2,0 % (0,4 %; 5,8 %)	< 0,0001*
Réponse partielle	59,1 %	53,4 %	Sans objet
Maladie stable	6,0 %	28,4 %	Sans objet
Durée de la réponse en mois, une fois la réponse maximale (complète ou partielle) atteinte - médiane selon la courbe de Kaplan-Meier (IC à 95 %)	N = 124 16,2 (11,5; 23,0)	N = 82 12,7 (10,2; 14,3)	Sans objet

* Test du chi carré de Pearson ou méthode exacte de Fisher

Tableau 10 : Résumé de la survie globale sans progression chez des patients non traités antérieurement d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant (étude 4)

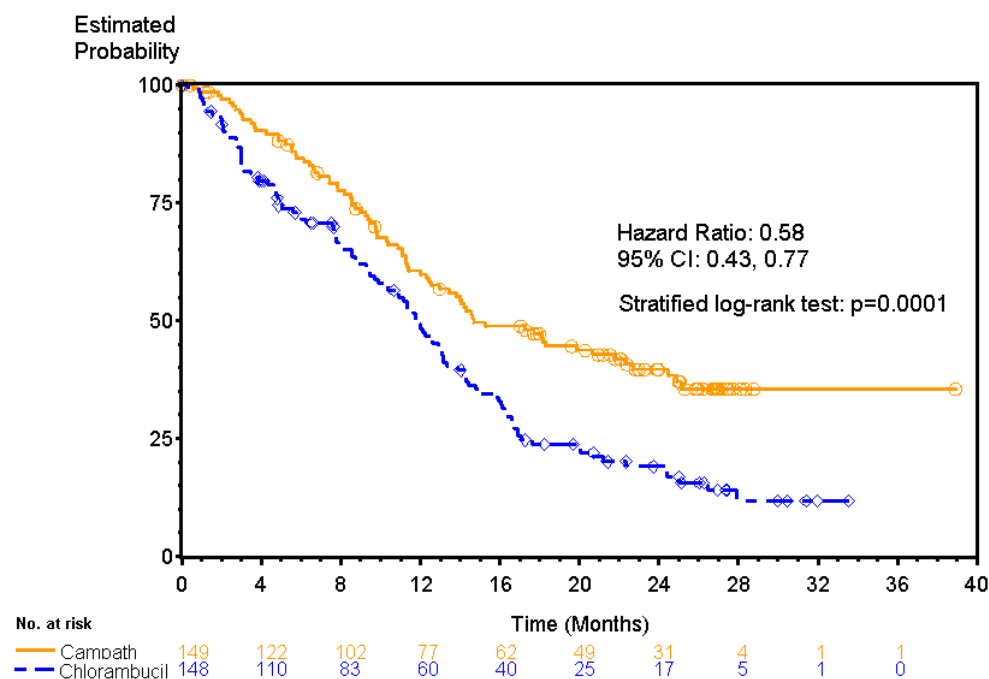
Statistique globale	MabCampath (N = 149)	Chlorambucil (N = 148)
Médiane en mois selon la courbe de Kaplan-Meier (IC à 95 %)	14,6 (12,3; 21,7)	11,7 (9,9; 13,2)
Min., max.	0,6; 25,1	0,3; 27,9
% non pris en compte	45,0	26,4
Valeur p^*	0,0001	
Rapport des risques instantanés (RRI) [†] (IC à 95 %)	0,58 (0,431; 0,768)	

Les patients que le comité d'examen indépendant ne pouvait situer avec certitude aux stades I à IV de la maladie selon la classification de Rai (n = 9) ont été exclus dès le jour 1.

* Les comparaisons entre les groupes reposent sur un test logarithmique par rangs stratifié en fonction du stade de Rai.

† Le rapport des risques instantanés a été calculé au moyen du modèle de Cox stratifié en fonction du stade de Rai.

Figure 1 : Survie sans progression chez des patients non traités antérieurement (étude 4)



[traduction de la Figure 1]

Probabilité estimée	
---------------------	--

	Rapport des risques instantanés : 0,58 IC à 95 % : 0,43; 0,77 Test logarithmique par rangs stratifié : $p = 0,0001$
N ^{bre} de patients à risque	Temps (mois)

Comme l'indique le Tableau , des analyses de sous-groupes plus poussées portant sur la SSP selon le stade de Rai témoignent de l'efficacité systématique de MabCampath, par comparaison avec le chlorambucil, chez les patients aux stades I et II (RRI = 0,53; IC de 0,37 à 0,77; $p = 0,0007$) et les patients aux stades III et IV (RRI = 0,65; IC de 0,41 à 1,03; $p = 0,0663$). Dans ces analyses exploratoires (étude 4), l'effet estimé du traitement par MabCampath chez des patients atteints de LLC-B non traités antérieurement se situant aux stades III et IV a été plus faible que chez les patients aux stades I et II (tableau 9). La survie médiane sans progression a été moins longue chez les patients aux stades III et IV que chez les patients aux stades I et II, qu'ils aient été traités par MabCampath ou le chlorambucil, soit 10,2 et 8,5 mois, respectivement, contre 21,7 et 12,5 mois. Comparé au chlorambucil, MabCampath a prolongé la survie médiane sans progression de 1,7 mois chez les patients aux stades III et IV et de 9,2 mois chez les patients aux stades I et II. Le rapport des risques instantanés a été estimé à 0,53 chez les patients atteints de LLC-B aux stades I et II qui n'avaient jamais été traités et qui ont été soumis à MabCampath, ce qui laisse croire que le risque de mortalité ou de progression de la maladie chez ces patients était 47 % inférieur à celui des patients qui avaient reçu le chlorambucil.

Tableau 11 : Résumé de la survie globale sans progression, par stade de la maladie (I-II vs III-IV selon la classification de Rai) chez des patients non traités antérieurement, d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant (étude 4)

Stade de Rai	Statistique globale	MabCampath (N = 149)	Chlorambucil (N = 148)
I-II	N	93	96
	Médiane en mois selon la courbe de Kaplan-Meier (IC à 95 %)	21,7 (14,0; non atteint)	12,5 (10,9; 14,8)
	Min., max.	2,0; 24,9	0,9; 26,4
	% non pris en compte	48,4	28,1
	Valeur p^*	0,0007	
	Rapport des risques instantanés [†] (IC à 95 %)	0,53 (0,367; 0,770)	
III-IV	N	50	49
	Médiane en mois selon la courbe de Kaplan-Meier (IC à 95 %)	10,2 (8,5; 18,1)	8,5 (4,7; 12,9)
	Min., max.	0,6; 25,1	0,3; 27,9
	% non pris en compte	32,0	18,4
	Valeur p^*	0,0663	
	Rapport des risques instantanés [†] (IC à 95 %)	0,65 (0,411; 1,032)	

* Les comparaisons entre les groupes reposent sur un test logarithmique par rangs.

[†] Le rapport des risques instantanés a été calculé au moyen du modèle de Cox.

Le délai avant l'instauration d'un traitement de rechange, ou la mort du patient (peu importe la cause), a été calculé à partir de la date de la répartition aléatoire. À ce chapitre, l'écart entre les traitements était extrêmement significatif sur le plan statistique ($p = 0,0001$) puisque le rapport des risques instantanés estimé s'élevait à 0,54 (IC à 95 % : 0,39; 0,74), ce qui suggère que le risque de mortalité ou de progression de la maladie chez les patients atteints de LLC-B qui n'avaient jamais été traités et qui ont été soumis à MabCampath était 46 % inférieur à celui des patients qui avaient reçu le chlorambucil. Le délai médian global avant l'instauration d'un traitement de rechange, selon la courbe de Kaplan-Meier, était de 23,3 mois (IC à 95 % : 20,9; 31,0) parmi les patients traités par MabCampath et de 14,7 mois (IC à 95 % : 12,6; 16,8) parmi ceux qui avaient reçu le chlorambucil.

La survie médiane globale demeure inconnue dans les 2 groupes. Lors du dernier suivi après une période médiane de 24,6 mois ou à la date limite de collecte des données, 84 % des patients étaient toujours en vie dans chaque groupe. De façon générale, aucune différence n'a été observée entre les groupes au chapitre de la survie, puisque 24 décès au total ont été enregistrés tant dans le groupe MabCampath que dans le groupe chlorambucil (8 et 14, respectivement, parmi les patients aux stades I et II, et 16 et 10, parmi les patients aux stades III et IV). Les cas de mortalité ont été trop peu nombreux et les données de suivi, recueillies sur une trop courte période pour espérer voir une différence sur le plan de la survie globale.

Analyse de la SSP et des facteurs pronostiques chez des patients atteints de LLC-B non traités antérieurement (étude 4)

On a effectué des analyses exploratoires au moyen d'un modèle à plusieurs variables dans le but d'établir un lien entre la survie sans progression (SSP) à la suite d'un traitement par MabCampath chez des patients non traités antérieurement et les facteurs pronostiques. On a ainsi identifié 5 facteurs pronostiques d'importance : délétion 17p, délétion 11q, âge (≥ 70 ans vs < 70 ans), stade de Rai (I-II vs III-IV) et taux de β_2 -microglobuline ($\geq 3,0$ vs $< 3,0$ mg/L). La présence d'anomalies cytogénétiques (délétions 17p et 11q) et un taux élevé ($\geq 3,0$ mg/L) de β_2 -microglobuline lors de l'admission à l'étude constituaient des facteurs pronostiques négatifs statistiquement significatifs. En revanche, le pronostic était meilleur parmi les patients dont le fardeau de la maladie était moindre au début de l'étude (stade I ou II selon la classification de Rai) et ceux qui avaient franchi le cap des 70 ans, après vérification des autres facteurs pronostiques du modèle. Le traitement par MabCampath a prolongé la survie sans progression après correction destinée à prendre en compte ces facteurs pronostiques (RRI = 0,52; IC = 0,38; 0,70; $p < 0,0001$).

Analyses cytogénétiques chez des patients atteints de LLC-B non traités antérieurement (étude 4)

Le profil cytogénétique de la LLC-B est de plus en plus reconnu comme une source importante d'information sur le pronostic et pourrait laisser présager de la réponse à certains traitements. Parmi les patients non traités antérieurement ($n = 282$) pour lesquels on disposait au départ de données cytogénétiques (hybridation in situ en fluorescence - FISH) et qui ont pris part à l'étude 4, 82 % présentaient des aberrations chromosomiques, qui ont été classées suivant le modèle hiérarchique de Döhner (Döhner, 2000, *NEJM*). Parmi les patients non traités

antérieurement ayant reçu MabCampath ou le chlorambucil, 21 et 54 étaient respectivement porteurs de la délétion 17p et de la délétion 11q, 34 étaient atteints de trisomie 12, 51 présentaient un caryotype normal et 67 étaient porteurs d'une délétion 13q isolée.

Si une tendance vers l'amélioration de la survie sans progression et du taux de réponse globale a été observée chez les patients atteints de LLC-B traités par MabCampath qui étaient porteurs de la délétion 11 q ou 17p ou encore de la délétion 13q isolée, le nombre de patients dans chaque catégorie cytogénétique est trop restreint pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives. La valeur pronostique des marqueurs cytogénétiques dans la LLC-B fait toujours l'objet de recherches actives et devra être confirmée.

Traitement des patients atteints de LLC-B qui ont été traités par des agents alkylants et qui n'ont pas répondu au traitement par fludarabine

Tableau 12 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur le traitement des patients atteints de LLC-B qui ont été traités par des agents alkylants et qui n'ont pas répondu au traitement par fludarabine.

<u>N° de l'étude</u>	<u>Conception de l'étude</u>	<u>Posologie, voie d'administration et durée</u>	<u>Nbre de sujets</u>	<u>Âge médian (étendue)</u>
1	Étude multicentrique, ouverte et non comparative	Les patients ont été progressivement augmentés à une dose d'entretien de MabCampath à 30 mg par voie intraveineuse trois fois par semaine pendant 4 à 12 semaines	93	66 (32 à 86)
2	Étude multicentrique, ouverte et non comparative	30 mg trois fois par semaine avec des cycles de traitement de 8 semaines	32	57 (46 à 75)
3	Étude multicentrique, ouverte et non comparative	30 mg trois fois par semaine avec des cycles de traitement de 6 semaines	24	62 (44 à 77)

Patients atteints de LLC-B déjà traités (études 1, 2 et 3)

L'innocuité et l'efficacité de MabCampath (alemtuzumab) ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, ouverte et non comparative (étude 1) menée auprès de 93 patients atteints de LLC-B ayant déjà reçu un traitement aux agents alkylants et dont le traitement à la fludarabine avait échoué. L'échec du traitement à la fludarabine a été défini comme l'absence d'une réponse objective partielle (RP) ou complète (RC) à au moins un schéma thérapeutique contenant de la fludarabine, une maladie évolutive se manifestant pendant le traitement à la fludarabine ou une rechute survenant dans les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de fludarabine. Les doses administrées aux patients ont graduellement été augmentées pour atteindre la dose d'entretien de 30 mg de MabCampath perfusé par voie i.v., 3 fois par semaine, pendant 4 à 12 semaines. Les patients ont reçu une prémédication avant la perfusion et un traitement prophylactique anti-PPC et anti-herpès pendant le traitement et durant au moins 2 mois après l'administration de la dernière dose de MabCampath.

Deux études complémentaires, multicentriques, ouvertes et non comparatives portant sur MabCampath auxquelles participaient au total 56 patients atteints de LLC-B (études 2 et 3) ont été menées. Ces patients avaient déjà reçu de la fludarabine ou d'autres chimiothérapies. Dans les études 2 et 3, la dose d'entretien de MabCampath s'établissait à 30 mg administrés 3 fois par semaine pendant des cycles de traitement de 8 et de 6 semaines respectivement. Un schéma d'augmentation graduelle de la dose légèrement différent a été utilisé au cours de ces études. La prémédication visant la diminution des réactions attribuables à la perfusion, et le traitement prophylactique anti-PPC et anti-herpès étaient optionnels.

La durée de la réponse et les taux de réponse tumorale objectifs ont été déterminés selon les critères de réponse du National Cancer Institute Working Group (NCIWG) de 1996. Une comparaison des caractéristiques des patients et les résultats de chacune des études sont résumés au **Error! Reference source not found..** Les paramètres de délai de progression, mais pas la durée de la réponse, ont été calculés à partir du début du traitement par MabCampath. La durée de la réponse a été établie à partir de la survenue de cette dernière.

Tableau 13 : Résumé de la population de patients atteints de LLC-B précédemment traités et des résultats des études 1, 2 et 3 dans le traitement des patients atteints de LLC-B qui ont été traités par des agents alkylants et qui n'ont pas répondu au traitement par fludarabine.

	Étude 1 (N = 93)	Étude 2 (N = 32)	Étude 3 (N = 24)
Âge médian en années (plage)	66 (32 - 86)	57 (46 - 75)	62 (44 - 77)
Nombre médian de traitements antérieurs (plage)	3 (2 - 7)	3 (1 - 10)	3 (1 - 8)
Traitements antérieurs :			
Agents alkylants	100 %	100 %	92 %
Fludarabine	100 %	34 %	100 %
Caractéristiques de la maladie :			
Stade III / IV selon la classification de Rai	76 %	72 %	71 %

	Étude 1 (N = 93)	Étude 2 (N = 32)	Étude 3 (N = 24)
Symptômes B	42 %	31 %	21 %
Taux de réponse globale (intervalle de confiance à 95 %)	33 % (23 %, 43 %)	28 % (14 %, 47 %)	33 % (16 %, 55 %)
Réponse complète	2 %	0 %	0 %
Réponse partielle	31 %	28 %	33 %
Durée médiane avant la réponse (mois) (intervalle de confiance à 95 %)	2 (1, 2)	4 (1, 4)	4 (2, 4)
Durée médiane de la réponse (mois) (intervalle de confiance à 95 %)	9 (6, 12)	7 (5, n. a.)	15 (10, n. a.)
Survie sans progression (mois) (intervalle de confiance à 95 %)	5 (4, 6)	7 (4, 8)	7 (2, 18)
Patient ayant répondu au traitement	10 (7, 13)	10 (9, n. a.)	20 (12, n. a.)
Patient n'ayant pas répondu au traitement	3 (3, 4)	n. c.	n. c.
Survie (mois) (intervalle de confiance à 95 %)	20 (14, 28)	26 (12, 44)	28 (7, 33)
Patient ayant répondu au traitement	34 (26, n. a.)	44 (28, n. a.)	36 (19, n. a.)
Patient n'ayant pas répondu au traitement	14 (9, 22)	n. c.	n. c.

n. a. = non atteinte; la limite supérieure de l'intervalle n'a pu être estimée.

n. c. = non calculée

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Liaison tissulaire

Au cours d'études non cliniques, on a montré que MabCampath-1H se liait à pratiquement tous les lymphocytes B et T ainsi qu'aux monocytes, thymocytes et macrophages par l'interaction de fragments de l'anticorps qui fixent l'antigène (Fab). Le modèle de liaison dans la moelle osseuse, en particulier, laisse penser que l'expression de l'antigène CD52 était plus grande sur les lymphocytes B matures que sur les lymphocytes B immatures. Aux frottis sanguins, on a signalé qu'un faible pourcentage (< 5 %) des neutrophiles a également réagi à MabCampath-1H. Cependant, cette liaison n'a pas été observée avec les érythrocytes ou les plaquettes. La liaison de MabCampath-1H aux lymphocytes du sang périphérique et la déplétion efficace de ces derniers expliquent le fondement de l'utilisation de MabCampath-1H dans le traitement des affections hématologiques malignes.

Fait important, MabCampath-1H n'endommage pas les cellules souches hématopoïétiques, et aucune toxicité directe n'a été observée chez les cellules progéniteurs à la suite du traitement par cet anticorps monoclonal. Lorsque les cellules mononucléaires de la moelle osseuse ont été enrichies en cellules progéniteurs par sélection de l'anticorps CD34, puis incubées avec MabCampath-1H, aucune réduction significative des cellules progéniteurs n'a été observée. Ces résultats semblent indiquer qu'il est peu probable que MabCampath-1H altère la prolifération et le développement subséquents de cellules progéniteurs hématopoïétiques précoces.

En plus du modèle attendu de coloration étendue dans les tissus lymphoïdes et le système des mononucléaires phagocytes, une fixation significative au fragment Fab a également été mise en évidence dans l'appareil reproducteur masculin (épididyme, sperme, vésicule séminale) et dans la peau. Toutefois, ni les cellules spermatogènes ni les spermatozoïdes qui venaient de se former dans les tubes séminifères ne portaient d'indices de coloration. Les cellules cutanées qui ont montré une coloration positive se trouvaient principalement sous forme de groupes périvasculaires, alors qu'une minorité de cellules isolées du tissu conjonctif du derme a été colorée. Parmi les tissus ayant fait l'objet de tests, mais où on n'a signalé aucune liaison apparente, on trouve : le système reproducteur féminin (vagin, utérus, ovaire, col utérin), les seins, le thymus, la glande sous-maxillaire, la rate, les glandes parathyroïdes, le pancréas, les muscles (lisse, squelettique, cardiaque), les poumons, les reins (chirurgie et post mortem), les os (spongieux), la vessie, l'aorte, la prostate et le tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle et gros intestin).

La capacité de liaison de MabCampath-1H aux cellules malignes humaines a été étudiée dans au moins 25 types d'affections leucémiques et lymphoprolifératives. Dans l'ensemble, 684 échantillons sur les 1031 étudiés étaient positifs, ce qui signifie un taux global de réactivité de 66 %. L'antigène CD52 était exprimé dans toutes les LLC à cellules B et T (192/192) et dans 94 % des lymphomes non hodgkiniens (LNH) testés (206/220). Le nombre d'échantillons porteurs de leucémie lymphoïde aiguë ayant montré une réaction était également élevé (79 %, 99/125), mais seulement 32 % (76/236) des échantillons prélevés chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ont montré des résultats positifs. CD52 semble ainsi être un bon antigène cible pour plusieurs affections lymphoprolifératives, notamment la LLC. Il est susceptible de se trouver sur la cellule tumorale clonogénique, car il est fortement exprimé dans l'ontogenèse du lymphocyte B, représentée par le type de tumeurs le plus précoce (leucémie lymphoïde aiguë à cellules pré-B [LLA-pré-B]) par l'intermédiaire de la LLA-B et du LNH.

Dans une autre étude, on a montré que l'expression de l'antigène CD52 dans la leucémie prolymphocytaire à cellules T (LPL-T) était significativement plus élevée que dans d'autres leucémies.

Toxicologie générale :

L'évaluation non clinique de l'innocuité de MabCampath-1H chez les animaux s'est limitée à des primates non humains en raison du manque de sensibilité au médicament des autres espèces testées. De plus, l'antigène CD52 s'exprime souvent sur les érythrocytes des primates non humains. Des macaques de Buffon ayant fait l'objet d'une sélection étaient les seuls animaux qui présentaient une expression de l'antigène CD52 sur les lymphocytes, mais non les érythrocytes, et constituaient donc la seule espèce convenable pour des études in vivo portant sur les anticorps MabCampath-1H. Même si le macaque de Buffon a été désigné comme le seul modèle animal convenant à l'évaluation de l'innocuité non clinique de MabCampath-1H in vivo, la valeur prédictive des résultats chez l'être humain est limitée. L'affinité de MabCampath-1H pour l'antigène CD52 du macaque de Buffon est environ 16 fois moins élevée que celle de l'antigène CD52 humain. La saturation in vitro, et très probablement in vivo, de l'antigène CD52 du macaque de Buffon demande donc des concentrations de MabCampath-1H beaucoup plus importantes que celles requises pour saturer l'antigène CD52 humain. Malgré ces contraintes expérimentales, les études de toxicologie réalisées fournissent cependant un profil informatif de l'activité de MabCampath-1H in vivo.

Toxicité de la dose unique

Toutes les toxicités associées à l'administration d'une dose unique de MabCampath-1H par voie i.v. (0,1 à 3 mg/kg) étaient réversibles. Comme prévu, la lymphocytopenie était l'effet attribuable au traitement le plus couramment observé chez tous les animaux ayant reçu des doses de 1 mg/kg et plus. Cette réponse était liée à la dose. Les nadirs ont été observés entre 8 et 48 heures après l'administration de la dose, et le rétablissement du nombre de lymphocytes a été observé environ 2 à 5 semaines après l'administration de la dose. Des changements variables dans le nombre de plaquettes et de légères augmentations du nombre de réticulocytes ont été signalés chez certains animaux à des doses de 1 et de 3 mg/kg. On n'a trouvé aucune preuve de modifications morphologiques attribuables au traitement lors des examens macroscopiques et microscopiques.

Comme lors de l'étude sur des doses uniques administrées par voie i.v., des diminutions marquées du nombre de lymphocytes sont survenues à toutes les doses administrées par voie s.-c. (1 à 3 mg/kg) et les nadirs (4 à 56 % des nombres de lymphocytes à l'état initial) sont survenus de 48 heures à dix jours après l'administration de la dose. Le rétablissement des nombres de lymphocytes est survenu après environ 3 à 6 semaines. Généralement, la déplétion lymphocytaire était moins sévère après l'administration des doses uniques par voie s.-c. qu'après celle des doses par voie i.v. Des effets variables sur le nombre de plaquettes et des augmentations transitoires du nombre de réticulocytes seulement chez les animaux ayant reçu une dose de 3 mg/kg ont également été observés. On n'a trouvé aucune preuve de modifications morphologiques attribuables au traitement lors des examens macroscopiques et microscopiques ni de signes de réactions au point d'injection.

Une autre étude de toxicologie portant sur les effets cardiovasculaires et respiratoires de l'administration par voie i.v. d'une dose unique de MabCampath-1H variant de 3 à 30 mg/kg a également été menée. Aucun effet majeur sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire n'a été observé à une dose de 3 mg/kg, alors qu'une hypotension modérée à sévère liée à la dose ayant persisté jusqu'à 3,5 heures et accompagnée d'une légère tachycardie a été signalée à des doses plus élevées (10 et 30 mg/kg). Un animal ayant reçu 30 mg/kg de MabCampath-1H a présenté une hypotension secondaire marquée accompagnée d'une tachycardie et d'une hyperpnée; il est mort environ 6 heures après l'administration de la dose. En plus des diminutions prévues des nombres de lymphocytes, les taux de neutrophiles circulants semblaient accrus de façon non dépendante de la dose après l'administration de doses élevées. Les singes mâles ayant reçu des doses de 10 et de 30 mg/kg ont

également montré une augmentation progressive et maintenue du nombre de globules rouges, de la valeur d'hématocrite et des taux d'hémoglobine. D'autres modifications chimiques ont été observées à doses élevées, dont l'augmentation des taux d'urée, de lactico-déshydrogénase, de transaminase glutamique-oxaloacétique, d' α -hydroxybutyrate déshydrogénase et de créatine phosphokinase (CPK). Le taux de cholestérol a diminué à la dose de 30 mg/kg seulement. Ces changements peuvent en grande partie refléter les modifications cardiaques et rénales associées aux effets cardiovasculaires de MabCampath-1H administré à doses élevées par voie i.v.

Toxicité des doses multiples

Quoique la taille de l'échantillon de l'étude portant sur l'administration de doses multiples par voie i.v. ou s.-c. chez des singes soit trop petite pour déterminer une signification statistique, il semble qu'un léger effet cumulatif ait joué un rôle dans la gravité de la déplétion lymphocytaire et la survenue d'une neutropénie l'accompagnant. Alors que la déplétion lymphocytaire suivant l'administration d'une dose unique de MabCampath-1H par voie i.v. ou s.-c. a varié de 4 à 56 % des nombres de lymphocytes à l'état initial, tous les groupes, sauf un, traités quotidiennement à des doses augmentant progressivement, soit 1,0 (1^{er} au 7^e jour), 1,5 (8^e au 10^e jour), 2,0 (11^e au 14^e jour) et 3,0 (15^e au 30^e jour) mg/kg, pendant 14 ou 30 jours ont montré des nadirs lymphocytaires de 1 % ou moins des nombres obtenus à l'état initial. Les nombres de lymphocytes se sont rétablis rapidement après l'arrêt du traitement chez tous les animaux, quelles que soient la voie d'administration ou la durée du traitement. De même, une administration répétée par voie i.v. ou s.-c. pendant 30 jours a entraîné une neutropénie absolue (3 à 10 % des valeurs initiales) qui a disparu après l'arrêt du traitement. Cet effet n'a pas été observé chez les animaux traités par des doses uniques ou selon le schéma d'administration quotidien d'une durée de 14 jours. Il est important de noter qu'aucune modification marquée attribuable au traitement par MabCampath-1H n'a été observée aux résultats histopathologiques des échantillons de moelle osseuse.

Les voies d'administration i.v. et s.-c. semblaient entraîner des effets sensiblement équivalents tant après des doses uniques qu'après des doses multiples de MabCampath-1H. En général, la déplétion lymphocytaire était moins sévère à la suite d'une administration par voie s.-c., et une plus grande différence était observée à la dose unique de 1 mg/kg (diminution pour atteindre 23 % [i.v.] vs 56 % [s.-c.] par rapport aux valeurs initiales). Cette tendance s'est maintenue à la dose unique de 3 mg/kg et avec le schéma d'administration quotidien d'une durée de 14 jours (1 à 3 mg/kg), et on a observé une différence moins élevée entre les voies d'administration à mesure que la dose cumulative de médicament augmentait. Lors d'une augmentation progressive (1 à 3 mg/kg) des doses de MabCampath-1H administrées pendant une période allant jusqu'à 30 jours consécutifs, aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait à l'effet de lyse des lymphocytes avec l'une ou l'autre des voies d'administration. Ni la survenue ni la durée du nadir lymphocytaire ne semblaient subir l'influence du mode d'administration.

En raison de la taille limitée de l'échantillon de ces études, la signification statistique des différents effets lymphocytopeniques et neutropéniques entre les voies d'administration i.v. et s.-c. n'a pu être établie. Cependant, étant donné leur parité relative du point de vue de la toxicité dans les organes cibles et le fait qu'il n'y a aucune preuve de réaction au point d'injection pour l'administration de MabCampath-1H tant par voie i.v. que par voie s.-c. chez des macaques de Buffon, les 2 voies d'administration ont fait l'objet de recherches cliniques plus poussées.

Cancérogénicité : Aucune étude à long terme sur des animaux n'a été menée pour connaître le pouvoir cancérogène ou mutagène de l'alemtuzumab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune étude de toxicité portant sur la reproduction et le développement, y compris la tératogénicité, n'a été menée.

Autres études :

Dans une étude menée par Stebbings et ses collaborateurs, on a administré MabCampath-1H à 6 macaques de Buffon (4 inoculés, 2 contrôles) pour examiner l'effet de la déplétion lymphoïde sur la vaccination antérieure par le virus de l'immunodéficience simienne atténué (SIVmac32H [pC8]). MabCampath-1H a été administré en une série de 3 injections i.v. à raison de 3 mg/kg le premier jour, puis de 10 mg/kg le quatrième et le septième jour. Huit jours après l'administration de la première dose de MabCampath-1H, les 6 animaux ont été provoqués à l'aide d'un virus de type sauvage.

Le jour de la provocation au virus de type sauvage, les 6 singes présentaient une déplétion de plus de 99 % des valeurs absolues de CD3⁺ et de CD4 et CD8 périphériques. Selon les données relatives aux nombres absolus de lymphocytes, la déplétion lymphocytaire dans les nœuds lymphatiques n'était pas aussi prononcée que celle qui avait été observée dans le sang périphérique. Huit semaines après la provocation, les nombres médians absolus des CD4 et CD8 périphériques des 4 singes inoculés étaient revenus à 21 % et à 43 % des valeurs initiales, respectivement. La chute du nombre de lymphocytes CD3⁺ a connu un lent rétablissement chez tous les animaux, et les valeurs initiales n'étaient toujours pas atteintes 8 semaines après la provocation.

D'autres effets hématologiques ont été observés chez les 4 singes inoculés avant le jour de la provocation par un virus de type sauvage (8 jours après l'administration de MabCampath-1H), dont un taux d'hémoglobine et des nombres totaux de globules blancs et de lymphocytes inférieurs ou à peine dans les limites des valeurs de référence reposant sur une moyenne de groupe. Les singes du groupe témoin ont également montré des diminutions similaires des nombres de globules blancs et de lymphocytes, mais non du taux d'hémoglobine. La seule donnée moyenne subséquente à dévier de façon marginale des valeurs de référence était la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, qui était faible (27,75 g/100 mL, valeurs de référence de 28 à 32,7 g/100 mL), 4 semaines après la provocation chez les singes inoculés.

Il est important de souligner que, 2 semaines après la provocation, le virus a été isolé chez les singes du groupe témoin, mais non chez les singes inoculés, ce qui révèle que l'immunosuppression représentée par une lymphocytopenie sévère attribuable à l'administration de MabCampath-1H n'a pas changé la production d'anticorps ou les charges virales. Par conséquent, le traitement par MabCampath-1H ne semble pas diminuer les réponses cellulaires de façon significative. Ce phénomène est attribuable, en partie, à la présence de lymphocytes CD4 résiduels dans les nœuds lymphatiques ou d'autres facteurs inhibiteurs solubles produits par les cellules CD8.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrMabCampath®

(Alemtuzumab)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MabCampath** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MabCampath**.

Mises en garde et précautions importantes

MabCampath doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux.

- **Troubles sanguins** : Des troubles sanguins graves et, dans de rares cas, fatals sont survenus chez des patients recevant un traitement par MabCampath (voir [Troubles sanguins](#) ci-dessous).
- **Réactions attribuables à la perfusion** : MabCampath peut entraîner des réactions graves et, dans certains cas, mortelles attribuables à la perfusion (voir [Réactions attribuables à la perfusion](#) et **Dose habituelle** ci-dessous).
- **Infections** : Des infections graves, voire mortelles, causées par des bactéries, des virus, des champignons et des protozoaires ont été observées chez des patients recevant un traitement par MabCampath. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) peut survenir à la suite d'une infection cérébrale rare et grave. Votre médecin doit vous surveiller afin de détecter la présence de tout signe ou symptôme de cette maladie et de toute infection (voir [Infections](#) ci-dessous).

Pour quoi MabCampath est-il utilisé?

MabCampath est utilisé dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) évolutive qui n'ont pas été traités antérieurement. Il est aussi utilisé chez de tels patients lorsque les traitements antérieurs de chimiothérapie ont échoué.

La LLC-B est un cancer du sang qui touche certains types de globules blancs, soit les lymphocytes B (cellules B). Les patients atteints de LLC-B ont un nombre trop élevé de lymphocytes anormaux, qui remplacent les cellules saines de la moelle osseuse, où la plupart des nouvelles cellules sanguines sont formées. Ce remplacement a également lieu dans la circulation sanguine et d'autres organes.

Comment MabCampath agit-il?

MabCampath est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient de façon spécifique à un site unique (appelé antigène) sur une cellule. MabCampath se lie à un antigène nommé

CD52 à la surface des cellules de LLC-B, ainsi que de nombreux globules blancs sains. Après s'être lié à ces cellules, MabCampath les détruit, et elles sont graduellement éliminées de l'organisme par les voies habituelles.

Quels sont les ingrédients dans MabCampath?

Ingrédient médicinal : La substance active est un anticorps monoclonal appelé alemtuzumab.

Ingrédients non médicinaux : Les autres ingrédients sont : chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, édétate disodique dihydraté, phosphate dibasique de sodium et polysorbate 80. Aucun agent de conservation n'y a été ajouté.

MabCampath est disponible sous les formes posologiques suivantes :

MabCampath est une solution concentrée pour administration par voie intraveineuse, qui doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

MabCampath est fourni en flacons à usage unique. Les flacons de 30 mg/mL de MabCampath contiennent chacun 30 mg d'alemtuzumab dans 1 mL de solution stérile sans agent de conservation. MabCampath est offert dans une boîte renfermant un flacon de 30 mg/mL (un flacon de 30 mg dans 1 mL de solution) et en boîtes de 3 flacons de 30 mg/mL (3 flacons de 30 mg dans 1 mL de solution).

Ne prenez pas MabCampath si :

- vous avez une infection évolutive;
- votre système immunitaire est affaibli (p. ex. vous êtes séropositif au VIH ou êtes atteint du sida);
- vous avez ou avez eu un type d'infection cérébrale rare appelée *leucoencéphalopathie multifocale progressive* (LEMP);
- vous êtes allergique à MabCampath, à des protéines d'origine similaire ou à n'importe lequel des ingrédients mentionnés ci-dessus sous « Ingrédients non médicinaux »;
- vous avez un cancer secondaire évolutif.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MabCampath, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique sévère lors de l'administration de MabCampath;
- si vous avez une infection évolutive;
- si votre système immunitaire est affaibli (p. ex. vous êtes séropositif au VIH ou êtes atteint du sida);
- si vous prenez des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire tels que la prednisone;
- si vous avez un cancer secondaire évolutif;
- si vous avez une maladie cardiaque;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir (voir [Grossesse](#) ci-dessous);
- si vous allaitez votre enfant (voir [Allaitement](#) ci-dessous).

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse

MabCampath ne doit pas être administré aux patientes qui sont enceintes. Si vous êtes enceinte ou croyez l'être, vous devez en informer votre médecin immédiatement. Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez éviter de le faire en

utilisant 2 méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement, durant celui-ci et pendant 6 mois après sa fin.

Allaitement

MabCampath ne doit pas être administré aux patientes qui allaitent leurs enfants. Vous devez cesser l'allaitement au début du traitement et ne recommencer qu'au moins 3 mois après la fin du traitement et qu'après avoir consulté votre médecin à ce sujet.

Troubles sanguins

Des troubles sanguins graves et, dans certains cas, fatals sont survenus pendant le traitement par MabCampath, et ceux-ci peuvent comprendre l'insuffisance médullaire (état qui s'installe souvent pendant la chimiothérapie et entraîne une diminution du nombre de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs produits dans la moelle osseuse), l'anémie hémolytique auto-immune (un état où des anticorps détruisent vos globules rouges) et la thrombocytopenie idiopathique auto-immune (un état où des anticorps détruisent vos plaquettes). Votre médecin surveillera attentivement les effets du traitement et vos progrès en vous examinant et en prélevant des échantillons sanguins de façon régulière.

Étant donné le risque de réaction mortelle à toute transfusion de produits sanguins consécutive à un traitement par MabCampath, il est recommandé de consulter votre médecin avant de recevoir une transfusion de sang.

Réactions attribuables à la perfusion

Lorsque vous recevrez MabCampath, il se peut que vous ressentiez des effets indésirables à la suite des premières perfusions. Ceux-ci peuvent comprendre : hypotension artérielle, frissons, nausées, fièvre, essoufflement ou éruption cutanée. Ces effets ont tendance à s'atténuer graduellement à mesure que le traitement avance. Il existe également un risque minime de problèmes cardiaques graves, y compris la crise cardiaque et les pulsations cardiaques irrégulières. Votre médecin pourrait vous administrer des antihistaminiques (p. ex. Benadryl®), des antipyrétiques (traitement contre la fièvre, p. ex. Tylenol®) ou d'autres médicaments (p. ex. des stéroïdes comme Demerol®) afin de prévenir ou d'atténuer certains effets indésirables. La dose de MabCampath ne sera pas augmentée avant que les effets diminuent.

Infections

Le traitement par MabCampath pourrait diminuer votre résistance naturelle aux infections. Par conséquent, on pourrait vous administrer des antibiotiques pour vous fournir une protection supplémentaire.

La LEMP est une affection qui entraîne des lésions nerveuses à l'intérieur du cerveau. Vous devez informer immédiatement votre médecin de tout nouveau signe ou symptôme, y compris une perte de mémoire, des troubles de la pensée, des difficultés à marcher ou une perte de vision.

Virus d'Epstein-Barr (VEB)

Des patients traités par MabCampath ont présenté des infections causées par le virus d'Epstein-Barr (VEB), y compris des cas associés à une inflammation du foie sévère et parfois mortelle. Consultez votre médecin sans tarder si vous avez des symptômes d'infection, tels que de la fièvre, une enflure des ganglions ou de la fatigue.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MabCampath :

Les interactions avec MabCampath et d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. Vous devez informer votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même vendus sans ordonnance, tels que des vitamines et des produits à base d'herbes médicinales.

La sécurité de l'immunisation par tout vaccin, particulièrement les vaccins antiviraux vivants, et la capacité de l'organisme à y réagir à la suite d'un traitement par MabCampath n'ont pas été étudiées. Les patients qui ont été traités récemment par MabCampath ne doivent pas être immunisés à l'aide de vaccins antiviraux vivants. Consultez votre médecin avant de recevoir tout vaccin.

Une réponse immunitaire à MabCampath peut éventuellement nuire aux tests sanguins pratiqués à l'aide d'anticorps.

Comment prendre MabCampath :

MabCampath vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

Dose habituelle :

MabCampath est administré sous forme de solution directement dans votre sang par une veine. Ce mode d'administration s'appelle une perfusion intraveineuse. Chaque fois que vous recevrez MabCampath, il faudra environ 2 heures pour que toute la solution entre dans votre circulation sanguine.

Pendant la première semaine, on administre 3 mg de MabCampath le jour 1, puis 10 mg le jour 3, et 30 mg le jour 5. On augmentera graduellement la dose de MabCampath, suivant votre tolérance, de façon à réduire le risque d'effets indésirables et à permettre à votre organisme de mieux réagir au médicament. On continuera à vous administrer MabCampath à une dose de 30 mg 3 fois par semaine, 1 jour sur 2 (c.-à-d. 90 mg par semaine).

Le traitement par MabCampath peut se poursuivre pendant une période allant jusqu'à 12 semaines, selon vos progrès.

Surdosage :

Si vous recevez plus de MabCampath que la dose recommandée, votre médecin vous offrira les soins appropriés en cas d'effets indésirables. On ne doit pas administrer de doses quotidiennes supérieures à 30 mg ou de doses hebdomadaires totales supérieures à 90 mg, car des doses élevées ont été associées à des réactions graves et, dans certains cas, fatales. Voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » à la première page de ce feuillet pour de plus amples renseignements.

Dose oubliée :

Si le traitement est interrompu pendant 7 jours ou plus, on doit réinstaurer le traitement par MabCampath en augmentant progressivement la dose.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MabCampath. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi de MabCampath peut causer des effets secondaires. Votre médecin pourrait vous administrer d'autres médicaments ou modifier votre dose pour diminuer tout effet secondaire.

Vous pourriez ressentir certains effets secondaires jusqu'à plusieurs mois après avoir reçu la dernière dose de MabCampath.

Parmi les effets secondaires très courants (signalés chez au moins 1 patient sur 10 dans le cadre des études cliniques) qui peuvent survenir en début de traitement, on compte les suivants :

- infections
- fièvre
- tremblements/frissons
- transpiration
- nausées et vomissements
- hypotension artérielle (basse pression)
- faibles taux de globules blancs ou rouges
- faibles taux de plaquettes sanguines
- fatigue
- éruptions cutanées et démangeaisons
- essoufflement
- maux de tête
- diarrhée
- difficulté à respirer
- insomnie
- perte d'appétit
- pneumonie

Généralement, un ou plusieurs de ces effets secondaires apparaissent au cours de la première semaine suivant le début du traitement. Ces troubles sont habituellement légers ou modérés, et tendent à disparaître ou à diminuer graduellement pendant le traitement.

La pneumonie est très fréquente pendant le traitement. Votre médecin pourrait vous administrer un traitement antibiotique ou antiviral supplémentaire pour diminuer le risque de voir apparaître une infection, que ce soit celle-ci ou une autre.

Parmi les effets secondaires courants (touchant entre 1 et 10 patients sur 100), on compte :

Systeme gastro-intestinal et foie : douleur abdominale, enflure, irritation ou ulcération de la bouche, fonctionnement anormal du foie, constipation, indigestion, flatulences et saignements dans l'appareil digestif (p. ex. accompagnés de selles noirâtres poisseuses).

Troubles touchant l'organisme entier : douleur, rougeur ou enflure au point d'injection, sensation générale de malaise, faiblesse, douleur dans diverses parties du corps (muscles, dos, poitrine, os, articulations), perte de poids, déshydratation, soif, excès de liquide dans l'organisme, faibles taux de calcium ou de sodium, sensation de chaleur ou de froid, symptômes pseudo-grippaux, éruption cutanée, formation d'ampoules sur la peau, confusion, anxiété, dépression et somnolence.

Troubles cardiaques et sanguins : hypertension artérielle (haute pression), fréquence cardiaque élevée ou basse, palpitations, spasme des vaisseaux sanguins (angine de poitrine), rougeurs faciales (bouffées vasomotrices), ecchymoses (bleus), diminution du taux d'oxygène dans le sang et coloration bleuâtre de la peau.

Infections : abcès, infection à *Candida* (fongique), herpès et zona (virale), et infections respiratoires, urinaires, gastro-intestinales et autres infections bactériennes et fongiques.

Troubles du système nerveux et des organes des sens : modification du goût, diminution du sens du toucher, étourdissements, évanouissements, vertige, tremblements, agitation, inflammation de l'œil et sensation de piqûres d'épingle ou de brûlure sur la peau.

Parmi les effets secondaires peu courants (signalés chez 1 à 10 patients sur 1000) qui peuvent être plus graves, on compte les suivants :

- troubles de la moelle osseuse
- troubles cardiaques (arrêt cardiaque, crise cardiaque, fréquence cardiaque anormalement élevée)
- accident vasculaire cérébral
- troubles sanguins (coagulation anormale, diminution du taux de protéines, faibles taux de potassium)
- saignement et inflammation des gencives
- saignements de nez
- accumulation de liquide dans les poumons
- résultats anormaux des radiographies thoraciques
- tuberculose
- gonflement des glandes lymphatiques
- nervosité
- anomalies de la pensée
- bourdonnement dans les oreilles
- surdité
- enrouement
- fonctionnement anormal des reins
- diabète et hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang)
- impuissance
- instabilité
- tension et spasmes musculaires
- blocage des intestins
- enflure autour des yeux
- sensibilité de la peau
- réaction allergique
- trouble particulier (appelé syndrome de lyse tumorale) pouvant s'annoncer par de la douleur au flanc et du sang dans les urines

Un effet secondaire **rare** (appelé hémorragie intracrânienne) se manifeste par un saignement au cerveau.

Des effets secondaires graves (p. ex. difficulté à respirer, inflammation des poumons, évanouissements, crise cardiaque, faibles taux de globules rouges [anémie] et de plaquettes sanguines) sont survenus et ont, dans de rares cas (moins de 1 patient sur 1000), entraîné la mort.

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	Cessez de prendre des médicaments et obtenez

	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	de l'aide médicale immédiatement
TRÈS COURANT (touchant au moins 1 patient sur 10)			
Infections		✓	
Forte fièvre		✓	
Tremblements/frissons		✓	
Nausées		✓	
Vomissements		✓	
Hypotension artérielle		✓	
Éruptions cutanées		✓	
Démangeaisons		✓	
Essoufflement		✓	
Maux de tête		✓	
Diarrhée		✓	
Difficulté à respirer		✓	
Perte d'appétit		✓	
COURANT (touchant entre 1 et 10 patients sur 100)			
Saignement dans l'appareil digestif (p. ex. selles noirâtres poisseuses)		✓	
Éruptions cutanées (démangeaisons)		✓	
PEU COURANT (touchant entre 1 et 10 patients sur 1000)			
Tout type de saignement anormal		✓	
Réactions allergiques		✓	
Pulsations cardiaques rapides ou irrégulières		✓	
Taches rouge violacé sur la peau		✓	
Accident vasculaire cérébral		✓	
Douleur au flanc et sang dans les urines (qui peuvent être des signes du syndrome de lyse tumorale)		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

MabCampath doit être conservé au réfrigérateur à une température allant de 2 à 8 °C et protégé de l'exposition directe au soleil. Ne pas congeler. JETER SI LE FLACON A ÉTÉ CONGELÉ. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le flacon.

MabCampath ne contient aucun agent de conservation. Une fois que MabCampath est dilué, la solution doit être conservée à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) ou réfrigérée (entre 2 et 8 °C), et doit être utilisée dans les 8 heures. Elle doit être gardée à l'abri de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet de MabCampath :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.sanofi.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision 19 avril 2024