

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave. Voir la rubrique «Effets indésirables» pour les modalités de déclaration des effets secondaires.

BRIUMVI

Neuraxpharm Switzerland AG

Composition

Principes actifs

Ublituximab.

L'ublituximab est un anticorps monoclonal chimérique produit dans un clone de lignée cellulaire YB2/0 de myélome de rat à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients

Natrii chloridum, Natrii citras dihydricus, Polysorbatum 80, Acidum hydrochloridum (pour ajuster le pH), Aqua ad iniectionem.

Teneur totale en sodium: 31.57 mg par flacon.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Solution limpide à opalescente, et incolore à légèrement jaune.

Le pH de la solution est compris entre 6.3 et 6.7, et son osmolalité est comprise entre 340 et 380 mOsm/kg.

Chaque flacon contient 150 mg d'ublituximab dans un volume de 6 ml à une concentration de 25 mg/ml.

La concentration finale après dilution est d'environ 0.6 mg/ml pour la première perfusion et 1.8 mg/ml pour la deuxième perfusion et toutes les perfusions suivantes.

Indications/Possibilités d'emploi

Briumvi est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique «Propriétés/Effets»).

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins spécialisés ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès à l'assistance médicale nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion (RAP) graves.

Prémédication pour les réactions liées à la perfusion (RAP)

Les deux prémédications suivantes doivent être administrées (par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) avant chaque perfusion afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP (pour les mesures complémentaires de réduction des RAP, voir rubrique «Mises en garde et précautions»):

- 100 mg de méthylprednisolone ou 10 à 20 mg de dexaméthasone (ou équivalent) 30 à 60 minutes environ avant chaque perfusion;
- les antihistaminiques (par ex. la diphenhydramine) 30 à 60 minutes environ avant chaque perfusion.

De plus, une prémédication par un antipyrétique (paracétamol, p. ex.) peut également être envisagée.

Posologie

Première et deuxième doses

La première dose est administrée en perfusion intraveineuse de 150 mg (première perfusion), suivie d'une perfusion intraveineuse de 450 mg (deuxième perfusion) 2 semaines plus tard (voir le tableau 1).

Doses suivantes

Les doses suivantes sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 450 mg toutes les 24 semaines (tableau 1). La première des doses suivantes de 450 mg doit être administrée 24 semaines après la première perfusion.

Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'ublituximab.

Ajustements des perfusions en cas de RAP

RAP engageant le pronostic vital

En cas de signes de RAP invalidante ou engageant le pronostic vital au cours d'une perfusion, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient doit recevoir un traitement approprié. Chez ces patients, le traitement doit être définitivement arrêté (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

RAP sévères

En cas de RAP sévère, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. La perfusion ne devra être reprise qu'après la résolution de tous les symptômes. Lors de la reprise du traitement, le débit de perfusion devra être réduit de moitié par rapport au débit de perfusion utilisé au moment de l'apparition de la RAP. Si ce débit est bien toléré, il devra ensuite être augmenté comme indiqué dans le tableau 1.

RAP légères à modérées

En cas de RAP légère à modérée, le débit de perfusion doit être réduit de moitié par rapport à celui utilisé lors de l'apparition de l'événement. Le débit doit être maintenu pendant au moins 30 minutes. Si le débit réduit est bien toléré, il peut ensuite être augmenté comme indiqué dans le tableau 1.

Modifications de la dose au cours du traitement

Il n'est pas recommandé de réduire la dose. En cas d'interruption de la perfusion ou de réduction du débit de perfusion liée à une RAP, la durée totale de la perfusion sera allongée, mais la dose totale n'est pas modifiée.

Retards ou oublis de doses

Si une perfusion est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. En cas de retard ou d'oubli, le médicament doit être administré sans attendre la date planifiée pour la dose suivante. L'intervalle de 24 semaines (avec un minimum de 5 mois) entre les doses doit être respecté au cours du traitement (voir le tableau 1).

Populations particulières

Adultes âgés de plus de 55 ans et personnes âgées

Les données disponibles sur l'efficacité et la sécurité du médicament chez les patients de plus de 55 ans sont limitées. Sur la base de ces données, un ajustement de la dose n'est pas jugé nécessaire chez ces patients.

Troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement de la dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique «Pharmacocinétiques»).

Troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique «Pharmacocinétiques»).

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Briumvi chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été prouvées. Il n'y a pas de données disponibles.

Mode d'administration

Après dilution, Briumvi doit être administré par perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Les perfusions ne doivent pas être administrées en injection intraveineuse rapide ou en bolus.

Tableau 1: Dose et calendrier d'administration

	Quantité et volume	Débit de perfusion	Durée ¹
Première perfusion	150 mg dans 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> Commencer à 10 ml par heure les 30 premières minutes Augmenter à 20 ml par heure pour les 30 minutes suivantes Augmenter à 35 ml par heure pour l'heure suivante Augmenter à 100 ml par heure pour les 2 heures restantes 	4 heures
Deuxième perfusion (2 semaines plus tard)	450 mg dans 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> Commencer à 100 ml par heure les 30 premières minutes Augmenter à 400 ml par heure pour les 30 minutes restantes 	1 heure
Perfusions suivantes (toutes les 24 semaines) ²	450 mg dans 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> Commencer à 100 ml par heure les 30 premières minutes Augmenter à 400 ml par heure pour les 30 minutes restantes 	1 heure

¹ La durée de la perfusion pourra être plus longue si la perfusion est interrompue ou ralentie.

² La première des perfusions suivantes doit être administrée 24 semaines après la première perfusion.

Les solutions pour perfusion intraveineuse sont préparées par dilution de la solution à diluer dans une poche de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9%) de façon à obtenir une concentration finale de 0.6 mg/ml pour la première perfusion et de 1.8 mg/ml pour la deuxième perfusion et toutes les perfusions suivantes.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique «Remarques particulières».

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Infection sévère active (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).
- Patients présentant un déficit immunitaire sévère (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).
- Affections malignes évolutives connues.
- Début du traitement pendant la grossesse.

Mises en garde et précautions

Traçabilité

Afin de garantir la traçabilité des médicaments issus de la biotechnologie, il est recommandé de documenter le nom commercial et le numéro de lot de chaque traitement.

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Les symptômes d'une RAP peuvent inclure: pyrexie, frissons, céphalées, tachycardie, nausées, douleurs abdominales, irritation de la gorge, érythème et réaction anaphylactique (voir rubrique «Effets indésirables»).

Les patients doivent recevoir une prémédication à base de corticoïde et d'antihistaminique afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi»). L'ajout d'un antipyrétique (paracétamol, p. ex.) peut également être envisagé. Les patients traités par l'ublituximab doivent être surveillés au cours des perfusions. Les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins une heure après la fin des deux premières perfusions. La surveillance post-perfusion n'est pas nécessaire lors des perfusions suivantes, sauf si une RAP et/ou une hypersensibilité ont été observées. Les médecins doivent prévenir les patients que les RAP peuvent survenir jusqu'à 24 heures après la perfusion.

Pour les recommandations posologiques en cas de symptômes de RAP, voir la rubrique «Posologie/Mode d'emploi».

Infection

En cas d'infection active, l'administration doit être reportée jusqu'à la résolution de l'infection.

Il est recommandé de vérifier l'état du système immunitaire du patient avant administration car les patients sévèrement immunodéprimés (neutropénie ou lymphopénie significatives, p. ex.) ne doivent pas être traités (voir rubriques «Contre-indications» et «Effets indésirables»).

Des infections graves, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales dans certains cas, sont possibles avec l'ublituximab (voir rubrique «Effets indésirables»).

Dans la plupart des cas, les infections graves survenues au cours des études cliniques contrôlées dans le cadre des formes récurrentes de la sclérose en plaques (SEPR) se sont résolues. Des décès liés à l'infection se sont produits chez 3 patients, tous traités par l'ublituximab, les infections ayant conduit aux décès étaient une encéphalite post-rougeoleuse, une pneumonie et une salpingite postopératoire consécutive à une grossesse extra-utérine.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des infections par le virus de John Cunningham (JC) ayant conduit à une LEMP ont été observées dans de très rares cas chez des patients traités par des anticorps anti-CD20, dont la plupart présentaient des facteurs de risque (population de patients, avec p. ex.: lymphopénie, âge avancé, polymédication incluant des immunosuppresseurs).

Les médecins doivent prêter une attention particulière aux signes et symptômes précoces de LEMP, notamment toute nouvelle apparition ou aggravation de signes ou symptômes neurologiques, car ceux-ci peuvent être similaires à ceux associés à la SEP.

Si une LEMP est suspectée, l'administration de l'ublituximab doit être suspendue. Il conviendra alors d'envisager une évaluation via l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de préférence avec produit de contraste (à comparer à l'IRM avant traitement), ainsi qu'une analyse confirmatoire du liquide céphalo-rachidien (LCR) pour la recherche de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du virus JC et des évaluations neurologiques répétées doivent être envisagées. Si la LEMP est confirmée, le traitement doit être définitivement arrêté.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Une réactivation du VHB, ayant conduit dans certains cas à une hépatite fulminante, une défaillance hépatique ou un décès, a été observée chez des patients traités par des anticorps anti-CD20.

Un dépistage du VHB doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement, conformément aux directives locales. En cas d'infection active par le VHB (c.-à-d. confirmée par des résultats positifs au test de recherche des Ag HBs et anti-HB), les patients ne doivent pas être traités par l'ublituximab. Les patients présentant une sérologie positive (c.-à-d. négatifs aux Ag HBs et positifs aux anticorps Hbc [Ac Hbc+]) ou qui sont porteurs du VHB (positifs à l'antigène de surface, Ag HBs+) devront consulter un spécialiste des maladies hépatiques avant de commencer le traitement et devront être surveillés et pris en charge conformément aux pratiques médicales usuelles en vigueur localement afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B.

Vaccinations

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués pendant ou après le traitement n'a pas été étudiée et elle n'est pas recommandée pendant la durée du traitement et jusqu'à la repopulation en lymphocytes B (voir rubrique «Propriétés/Effet»).

Toutes les immunisations doivent être réalisées conformément aux directives de vaccination au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement pour les vaccins vivants ou vivants atténués et, dans la mesure du possible, au moins 2 semaines avant l'instauration du traitement pour les vaccins inactivés.

Vaccination des nouveau-nés et des nourrissons nés de mères traitées par l'ublituximab pendant la grossesse

Chez les nourrissons dont les mères ont été traitées par l'ublituximab pendant la grossesse, la repopulation en lymphocytes B doit être confirmée avant toute administration de vaccins vivants ou vivants atténués. La déplétion des lymphocytes B chez ces nourrissons pourrait augmenter les risques associés aux vaccins vivants ou vivants atténués. Il est recommandé de mesurer les taux de lymphocytes B CD19+ avant la vaccination chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Les vaccins inactivés peuvent être administrés, s'ils sont indiqués, avant la repopulation en lymphocytes B. Cependant, une évaluation de la réponse immunitaire au vaccin, passant notamment par la consultation d'un spécialiste qualifié, devra être envisagée afin de déterminer si une réponse immunitaire protectrice a été générée.

La sécurité et la détermination du moment de la vaccination devront être discutées avec le médecin du nourrisson (voir rubrique «Grossesse, Allaitement»).

Sodium

Ce médicament contient 31.57 mg de sodium par flacon, ce qui correspond à 1.61% de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS, soit 2 g.

Interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Vaccinations

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués après le traitement par l'ublituximab n'a pas été étudiée et elle n'est pas recommandée pendant la durée du traitement ou jusqu'à la repopulation en lymphocytes B (voir rubriques «Mises en garde et précautions» et «Pharmacodynamique»).

Immunosuppresseurs

Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs en même temps que l'ublituximab, à l'exception des corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées.

Lors de l'instauration de Briumvi après un traitement immunosuppresseur ou de l'instauration d'un traitement immunosuppresseur après Briumvi, le risque de chevauchement des effets pharmacodynamiques doit être pris en considération (voir rubrique «Propriétés/Effets»). La prescription de Briumvi doit se faire avec précaution, en tenant compte des propriétés pharmacodynamiques des autres traitements de la SEP.

Grossesse/Allaitement

Femmes en âge de procréer

Le traitement ne doit pas être commencé pendant la grossesse (voir «Contre-indications»). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement par l'ublituximab et jusqu'à au moins 4 mois après la dernière perfusion (voir ci-dessous et «Pharmacodynamique» et «Pharmacocinétique»).

Grossesse

L'ublituximab est un anticorps monoclonal du sous-type d'immunoglobuline G1, et les immunoglobulines traversent la barrière placentaire. Des études expérimentales sur les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir données précliniques).

Jusqu'à présent, on ne dispose que d'une expérience limitée de l'utilisation de l'ublituximab chez les femmes enceintes; cependant, une déplétion périphérique transitoire des lymphocytes B et une lymphocytopénie ont été rapportées chez des nourrissons dont les mères avaient été traitées pendant la grossesse avec d'autres anticorps anti-CD20. Il n'existe pas de données sur le nombre de cellules B chez les nouveau-nés et les nourrissons exposés à l'ublituximab et la durée éventuelle d'une déplétion des cellules B chez les nouveau-nés et les nourrissons est inconnue (voir «Mises en garde et précautions»). Chez les nouveau-nés et les nourrissons dont la mère a reçu de l'ublituximab pendant la grossesse, il convient d'envisager de reporter la vaccination par des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués.

Briumvi ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'ublituximab est excrété dans le lait maternel. On sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets de Briumvi sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Un risque pour le nouveau-né/enfant allaité ne peut être exclu. Il convient de prendre en compte les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant allaité, ainsi que les bénéfices cliniques de Briumvi pour la mère et les effets potentiellement nocifs de Briumvi sur le nouveau-né/nourrisson allaité.

Fertilité

L'effet de l'ublituximab sur les paramètres de fertilité chez les animaux n'a pas été étudié. Les données issues des expérimentations animales ne révèlent aucun risque particulier pour les organes reproducteurs (voir «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée à ce sujet. Selon le profil de sécurité connu, on peut s'attendre à ce que le Briumvi n'ait aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquemment signalés sont les RAP (45.3%) et les infections (55.8%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 2 récapitule les effets indésirables qui ont été signalés en association avec l'utilisation de l'ublituximab. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnel ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10'000$) et fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes et de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissante.

Tableau 2: Effets indésirables

Classe de système d'organes (SOC) MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures (33.6%), infections des voies respiratoires (14.9%)	Infections par le virus de l'herpès, infections des voies respiratoires inférieures
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Douleurs dans les extrémités
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réactions liées à la perfusion (45.3%) ¹	

¹ Les symptômes rapportés en tant que RAP dans les 24 heures suivant la perfusion sont décrits ci-dessous dans la rubrique «Réactions liées à la perfusion».

Description de certains effets indésirables particuliers
Réactions liées à la perfusion

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, les symptômes de RAP incluait: pyrexie, frissons, céphalées, tachycardie, nausées, douleurs abdominales, irritation de la gorge, érythème et réaction anaphylactique. La plupart des RAP ont été de sévérité légère à modérée. L'incidence des RAP chez les patients traités par l'ublituximab a été de 45.3% et elle a atteint son niveau le plus haut lors de la première perfusion (40.4%). L'incidence des RAP a été de 8.6% lors de la deuxième perfusion et a diminué par la suite. Chez 1.7% des patients, les RAP ont conduit à une interruption du traitement. Des RAP graves se sont produites chez 0.4% des patients. Aucune RAP fatale n'est survenue.

Infection

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, la proportion de patients ayant présente une infection grave a été de 5.0% avec l'ublituximab contre 2.9% dans le groupe tériflunomide. Le taux global d'infections chez les patients traités par l'ublituximab a été similaire à celui observé chez les patients traités par le tériflunomide (55.8% contre 54.4%, respectivement). Les infections ont été majoritairement de sévérité légère à modérée et il s'agissait principalement d'infections liées aux voies respiratoires (le plus souvent des rhinopharyngites et des bronchites). Des infections des voies respiratoires supérieures sont survenues chez 33.6% des patients traités par l'ublituximab et chez 31.8% des patients traités par le tériflunomide. Des infections des voies respiratoires inférieures sont survenues chez 5.1% des patients traités par l'ublituximab et chez 4.0% des patients traités par le tériflunomide.

Anomalies biologiques

Diminution des immunoglobulines

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, le traitement par l'ublituximab a entraîné une diminution des immunoglobulines totales pendant la période contrôlée des études, essentiellement dominée par la réduction des IgM. La proportion de patients présentant des taux d'IgG, d'IgA et d'IgM en dessous de la limite inférieure de la normale (LIN) à l'inclusion était respectivement de 6.3%, 0.6% et 1.1% chez les patients traités par l'ublituximab. Après traitement, la proportion de patients traités par l'ublituximab présentant des taux d'IgG, d'IgA et d'IgM inférieurs à la LIN au bout de 96 semaines était respectivement de 6.5%, 2.4% et 20.9%.

Lymphocytes

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, une diminution transitoire des lymphocytes a été observée chez 91% des patients traités par l'ublituximab lors de la semaine 1. Dans la majorité des cas, la diminution des lymphocytes n'a été observée qu'une seule fois chez chaque patient traité par l'ublituximab et s'était résolue lors de la semaine 2, seuls 7.8% des patients ayant présenté une diminution des lymphocytes à ce stade. Toutes les diminutions des lymphocytes ont été de grade 1 (< LIN 800 cellules/mm³) ou 2 (entre 500 et 800 cellules/mm³).

Numérations des neutrophiles

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, une diminution de la numération des neutrophiles en dessous de la LIN a été observée chez 15% des patients traités par l'ublituximab contre 22% des patients traités par le tériflunomide. Dans la majorité des cas, la diminution des neutrophiles a été transitoire (observée une seule fois chez chaque patient traité par l'ublituximab) et était de grade 1 (entre < LIN et 1'500 cellules/mm³) ou 2 (entre 1000 et 1500 cellules/mm³). Environ 1% des patients du groupe ublituximab ont présente une neutropénie de grade 4, contre 0% dans le groupe tériflunomide. Chez un patient traité par l'ublituximab, une neutropénie de grade 4 (< 500 cellules/mm³) a nécessité un traitement spécifique par un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

L'expérience est limitée concernant l'utilisation de doses supérieures à la dose intraveineuse approuvée d'ublituximab au cours des études cliniques dans l'indication de SEP-R. La dose testée la plus élevée à ce jour chez des patients atteints de SEP-R est de 600 mg (étude de recherche de dose de phase II dans la SEP-R). Les effets indésirables ont concordé avec le profil de sécurité établi pour l'ublituximab au cours des études cliniques pivots.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage; la perfusion doit être immédiatement interrompue et la survenue de RAP doit être surveillée chez le patient (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Propriétés/Effets

Code ATC

L04AG14

Mécanisme d'action

L'ublituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui cible de façon sélective les cellules exprimant le CD20.

Le CD20 est un antigène de surface cellulaire qui est présent sur les cellules pré-B, les lymphocytes B matures et mémoires, mais n'est pas exprimé sur les cellules souches lymphoïdes et les plasmocytes. La liaison de l'ublituximab avec le CD20 provoque la lyse des lymphocytes B CD20+, principalement par le biais de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et, dans une moindre mesure, par le biais de la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). En raison du schéma de glycosylation spécifique de son domaine Fc, l'ublituximab présente une affinité accrue pour le FcγRIIIa (CD16) et la cytolyse dépendante des anticorps à l'encontre des lymphocytes B.

Pharmacodynamique

Le traitement par l'ublituximab provoque une déplétion rapide des cellules CD19+ dans le sang dès le premier jour post-traitement, comme attendu en tant qu'effet pharmacologique. Cette déplétion s'est maintenue pendant toute la période de traitement. Pour la numération des lymphocytes B, le CD19 est utilisé car la présence de l'ublituximab interfère avec la reconnaissance du CD20 lors du test.

Au cours des études de phase III, le traitement par l'ublituximab a conduit à une réduction médiane de 97% du nombre de lymphocytes B CD19+ après la première perfusion, par rapport à l'inclusion, dans les deux études, et la déplétion s'est maintenue au même niveau pendant la durée du traitement.

Durant les études de phase III, entre chaque dose d'ublituximab, jusqu'à 5.5% des patients ont montré une repopulation en lymphocytes B (au-dessus de la limite inférieure de la normale [LIN] ou des valeurs mesurées à l'inclusion) à au moins un temps d'évaluation.

La durée de suivi la plus longue après la dernière perfusion d'ublituximab au cours des études de phase III indique que le délai médian de repopulation en lymphocytes B (retour aux valeurs mesurées à l'inclusion/à la LIN, selon la première de ces éventualités) a été de 70 semaines.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de l'ublituximab ont été évaluées dans le cadre de deux études cliniques randomisées, en double aveugle, avec double placebo, contrôlées versus un comparateur actif (ULTIMATE I et ULTIMATE II), avec des schémas d'études identiques, menées chez des patients présentant une SEP-R (selon les critères McDonald 2010) avec une activité de la maladie (définie par des paramètres d'imagerie) au cours des deux années précédant la sélection. Le plan des études et les caractéristiques à l'inclusion de la population des études sont résumés dans le tableau 3.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Les patients ont reçu soit (1) 450 mg d'ublituximab plus un placebo oral, soit (2) 14 mg de tériflunomide plus un placebo en perfusion. Le traitement oral (actif ou placebo) a commencé le jour 1 de la semaine 1 et devait être poursuivi jusqu'au dernier jour de la semaine 95.

Les perfusions (traitement actif ou placebo) ont commencé le jour 1 de la semaine 1 à la dose de 150 mg, la dose a ensuite été augmentée à 450 mg le jour 15 de la semaine 3 et le traitement a été poursuivi à la dose de 450 mg lors de la semaine 24, de la semaine 48 et de la semaine 72.

Tableau 3: Conception des études, données démographiques et caractéristiques initiales

Nom de l'étude	Étude 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Étude 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
<i>Plan de l'étude</i>				
Population de l'étude	Patients atteints de SEP-R			
Historique de la maladie lors de la sélection	Au moins deux poussées dans les deux années précédentes, une poussée dans l'année précédente ou présence d'une lésion en T1 rehaussée par le gadolinium (Gd) dans l'année précédente; score EDSS* compris entre 0 et 5.5 inclus			
Durée de l'étude	2 ans			
Groupes de traitement	Groupe A: 450 mg d'ublituximab en perfusion IV + placebo oral Groupe B: 14 mg de tériflunomide par voie orale + placebo en perfusion IV			
<i>Caractéristiques à l'inclusion</i>	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Tériflunomide 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Tériflunomide 14 mg (n = 272)
Âge moyen (années)	36.2	37.0	34.5	36.2
Tranche d'âge (années) à l'inclusion	18-55	18-55	18-55	18-55
Répartition des sexes (% masculin/% féminin)	38.7/61.3	34.7/65.3	34.6/65.4	35.3/64.7
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic (années)	4.9/2.9	4.5/2.5	5.0/3.2	5.0/3.7
Patients naïfs de traitement de fond antérieur (%)**	59.8	59.1	50.7	57.0
Nombre moyen de poussées l'année précédente	1.3	1.4	1.3	1.2
Score EDSS moyen*	2.96	2.89	2.80	2.96
Proportion de patients présentant des lésions en T1 rehaussées par le Gd	43.2	42.3	51.8	49.6

* Expanded Disability Status Scale

** Patients n'ayant été traités par aucun médicament de fond de la SEP (DMT) au cours des 5 années précédant la randomisation.

Les principaux résultats d'efficacité cliniques et d'IRM sont présentés dans le tableau 4.

Les résultats de ces études montrent que l'ublituximab a supprimé de manière significative les poussées et l'activité infraclinique de la maladie mesurée à l'IRM en comparaison au tériflunomide 14 mg par voie orale.

Tableau 4: Principaux critères d'évaluation cliniques et IRM dans les études ULTIMATE I et ULTIMATE II

	Étude 1 (ULTIMATE I)		Étude 2 (ULTIMATE II)	
Critères d'évaluation	Ublituximab 450 mg	Tériflunomide 14 mg	Ublituximab 450 mg	Tériflunomide 14 mg
Critères d'évaluation cliniques¹				
Taux annualisé de poussées (TAP) (critère d'évaluation principal) Réduction relative	0.076	0.188	0.091	0.178
	59% ($p < 0.0001$)		49% ($p = 0.0022$)	
Proportion de patients sans poussée à 96 semaines	86%	74%	87%	72%
Proportion de patients avec progression confirmée du handicap à 12 semaines ^{2, 3} Réduction du risque (analyse groupée) ⁴	5.2% Ublituximab vs. 5.9% Tériflunomide			
	16% ($p = 0.5099$)			
Proportion de patients avec absence de signe d'activité de la maladie (No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45%	15%	43%	11%
	$(p < 0.0001)^7$		$(p < 0.0001)^7$	
Critères d'évaluation IRM⁵				
Nombre moyen de lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'IRM ⁶ Réduction relative	0.016	0.491	0.009	0.250
	97% ($p < 0.0001$)		97% ($p < 0.0001$)	
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2, nouvelles ou ayant augmenté de taille, à l'IRM ⁶ Réduction relative	0.213	2.789	0.282	2.831
	92% ($p < 0.0001$)		90% ($p < 0.0001$)	

¹ Au sein de la population en intention de traiter modifiée (ITTm), incluant tous les patients randomisés ayant reçu au moins une perfusion du médicament de l'étude et ayant passé les évaluations à l'inclusion et une évaluation de l'efficacité post-inclusion. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), tériflunomide (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), tériflunomide (N = 272).

² Données de l'étude 1 et de l'étude 2 groupées de façon prospective: ublituximab (N = 543), tériflunomide (N = 546).

³ Définie comme une augmentation de 1.0 point ou plus du score EDSS par rapport à l'inclusion pour les patients dont le score initial était de 5.5 ou moins, ou de 0.5 point ou plus lorsque le score initial était supérieur à 5.5; estimations de Kaplan-Meier à la semaine 96.

⁴ Sur la base du Hazard Ratio.

⁵ Au sein de la population ITTm-IRM (patients ITTm ayant passé une évaluation IRM à l'inclusion et post-inclusion). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), tériflunomide (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), tériflunomide (N = 267).

⁶ À la semaine 96.

⁷ Valeur p nominale.

Immunogénicité

Les échantillons de sérum des patients atteints de SEP-R ont été analysés afin de rechercher des anticorps dirigés contre l'ublituximab pendant la période de traitement. Durant les études sur l'efficacité et la sécurité cliniques, des anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies, ADA) ont été détectés chez 81% des patients traités par l'ublituximab à un ou plusieurs moments au cours de la période de traitement de 96 semaines. Les ADA ont généralement été transitoires (à la semaine 96, 18.5% des patients étaient positifs aux ADA). Une activité neutralisante a été détectée chez 6.4% des patients traités par l'ublituximab. La présence d'ADA ou d'anticorps neutralisants n'a pas eu d'impact observable sur la sécurité ou l'efficacité de l'ublituximab.

Pharmacocinétique

Au cours des études menées dans l'indication de SEP-R, la pharmacocinétique (PK) de l'ublituximab à la suite de perfusions intraveineuses répétées a été décrite au moyen d'un modèle bicompartmental avec élimination du premier ordre et avec les paramètres PK caractéristiques d'un anticorps monoclonal IgG1. L'exposition à l'ublituximab a augmenté de façon proportionnelle à la dose (pharmacocinétique linéaire) dans l'intervalle de doses allant de 150 à 450 mg chez les patients atteints de SEP-R. L'administration de 150 mg d'ublituximab en perfusion intraveineuse le jour 1 suivie de 450 mg d'ublituximab en perfusion intraveineuse sur une heure le jour 15, à la semaine 24 et à la semaine 48 a conduit à une ASC à l'état d'équilibre (moyenne géométrique) de 3'000 µg/ml par jour (CV = 28%) et à une concentration maximale moyenne de 139 µg/ml (CV = 15%).

Absorption

L'ublituximab est administré en perfusion intraveineuse. Aucune étude n'a été réalisée en utilisant d'autres voies d'administration.

Distribution

D'après l'analyse de la pharmacocinétique de population de l'ublituximab, le volume de distribution central a été estimé à 3.18 l et le volume de distribution périphérique a été estimé à 3.6 l.

Métabolisme

Le métabolisme de l'ublituximab n'a pas été directement étudié dans la mesure où les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme (décomposition en peptides et acides aminés).

Élimination

Après administration de 150 mg d'ublituximab en perfusion intraveineuse le jour 1, suivie de 450 mg d'ublituximab le jour 15, à la semaine 24 et à la semaine 48, la demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'ublituximab a été estimée à 22 jours.

Cinétique pour certains groupes de patients

Enfants et adolescents

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de l'ublituximab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Adultes âgés de plus de 55 ans

Il n'a pas d'étude dédiée à la pharmacocinétique (PK) d'ublituximab chez les patients âgés ≥ 55 ans car l'expérience clinique est limitée (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi»).

Troubles de la fonction rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec l'ublituximab chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Des patients présentant une insuffisance rénale légère ont été inclus dans les études cliniques.

Aucune information de PK n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Cependant, l'ublituximab n'étant pas excrété par voie urinaire, aucune modification de la dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Troubles de la fonction hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec l'ublituximab chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Dans la mesure ou le métabolisme hépatique des anticorps monoclonaux tels que l'ublituximab est négligeable, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'influence sur la pharmacocinétique du médicament. Par conséquent, aucune modification de la dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Données précliniques

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée et des études de mutagénicité *in-vitro* n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec l'ublituximab.

Dans une étude élargie du développement prénatal et postnatal, des guenons cynomolgus gravides ont reçu des doses intraveineuses hebdomadaires de 30 mg/kg d'ublituximab (soit une ASC correspondant à 26 fois l'ASC atteinte chez les patients à la dose maximale recommandée) pendant le premier, le deuxième ou le troisième trimestre de la gestation, ce qui a entraîné un déclin morbide chez les mères et des pertes fœtales. Les observations pathologiques chez les mères exposées impliquaient de multiples organes (thrombus dans de multiples organes, nécrose vasculaire dans l'intestin et le foie, inflammation et œdème dans les poumons et le cœur), ainsi que le placenta, et ces constatations étaient cohérentes avec les effets indésirables à médiation immunitaire secondaires à l'immunogénicité.

Aucune anomalie n'a été détectée chez les nourrissons dont les mères avaient été exposées pendant le premier trimestre de la gestation. Des anomalies externes, viscérales et squelettiques liées à l'ublituximab ont été notées chez deux nourrissons dont les mères avaient été traitées pendant le deuxième trimestre de la gestation. Les évaluations histopathologiques ont révélé une dégénérescence/nécrose minime à modérée dans le cerveau. Chez les fœtus, les observations comprenaient des contractures et une flexion anormale de multiples membres et de la queue, un raccourcissement de la mandibule, un allongement de la calvaria, une augmentation de la taille des oreilles et/ou des anomalies crano-mandibulaires, qui ont été imputées à la nécrose cérébrale. Ces constatations étaient potentiellement liées à la réponse immunogène à l'ublituximab chez les mères, celle-ci ayant affecté l'échange placentaire des nutriments.

La présence de l'ublituximab dans le lait des mères n'a pas été évaluée.

Remarques particulières

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique «Remarques particulières».

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Solution pour perfusion intraveineuse diluée

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C, puis pendant 8 heures à température ambiante.

D'un point de vue microbiologique, une fois préparée, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, puis 8 heures à température ambiante, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver au réfrigérateur (2-8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le récipient dans son carton pour le protéger de la lumière.

Ne pas agiter le flacon.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique «Remarques particulières».

Remarques concernant la manipulation

Instructions pour la dilution

Briumvi doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique. Ne pas agiter le flacon. Le produit est à usage unique strict.

Ne pas utiliser la solution si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules de matière étrangère.

Ce médicament doit être dilué avant administration. La solution pour perfusion intraveineuse doit être préparée en diluant le produit dans une poche de perfusion contenant une solution injectable isotonique de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9%).

Aucune incompatibilité n'a été observée entre l'ublituximab et les poches ou les nécessaires à perfusion intraveineuse en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO).

Pour la première perfusion, diluer un flacon de produit dans la poche de perfusion (150 mg/250 ml) de façon à obtenir une concentration finale d'environ 0.6 mg/ml.

Pour les perfusions suivantes, diluer trois flacons de produit dans la poche de perfusion (450 mg/250 ml) de façon à obtenir une concentration finale d'environ 1.8 mg/ml.

Le contenu de la poche de perfusion doit être à température ambiante (20-25°C) avant de commencer la perfusion intraveineuse.

Si une perfusion intraveineuse ne peut pas être terminée le jour même, la solution restante doit être éliminée.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Numéro d'autorisation

69599 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Neuraxpharm Switzerland AG, Cham.

Mise à jour de l'information

Septembre 2024

Interne Versionsnummer 2.0

Produit Description	Firme Emballage le plus petit	Prix CHF	Cat. de remise Cat. de remboursement
BRIUMVI conc perf 150 mg/6ml (ec 06/25) L04AG14 Ublituximab	Neuraxpharm Switzerland AG flacon 6 ml	2338.25	A LS: quote-part normale: 10% (LIM)