

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BELANTAMAB MAFODOTIN (GSK2857916) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de belantamab mafodotin.

Après reconstitution, la solution contient 50 mg de belantamab mafodotin par ml.

Le belantamab mafodotin est un immuno-conjugué dirigé contre l'antigène de maturation des cellules B (BCMA). Il est constitué d'un anticorps monoclonal humanisé afucosylé de type IgG1k, produit dans une lignée cellulaire de mammifère (ovaires de hamster chinois) par la technologie de l'ADN recombinant, conjugué au maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (mcMMAF).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à jaune.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

BELANTAMAB MAFODOTIN est indiqué en monothérapie dans le traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, chez les patients adultes ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieurs comprenant au moins un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome (IP) et un anticorps monoclonal anti-CD38, dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par BELANTAMAB MAFODOTIN doit être instauré et suivi par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple.

Posologie

La dose recommandée de BELANTAMAB MAFODOTIN est de 2,5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines.

Adaptations posologiques

Les adaptations posologiques recommandées de BELANTAMAB MAFODOTIN sont indiquées dans les tableaux 1 à 3 ci-dessous. La classification des effets indésirables est fondée sur les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (« Common Terminology Criteria for Adverse Events ») du « National Cancer Institute » (CTCAE v5.0).

Tableau 1. Recommandations générales d'adaptation posologique et de prise en charge des événements indésirables liés au médicament (non spécifiés ailleurs)

Sévérité	Prise en charge	Suivi
Grade 1	• Administrer un traitement symptomatique approprié • Continuer le belantamab mafodotin	Effectuer un suivi rapproché afin d'évaluer l'augmentation de la sévérité, pas de modification de dose nécessaire
Grade 2	• Administrer un traitement symptomatique • Rechercher l'étiologie • Envisager de consulter un spécialiste et/ou des procédures diagnostiques	<i>Symptômes se résolvant dans un délai de ≤ 7 jours :</i> Après résolution, continuer à la posologie actuelle • <i>Symptômes en cours au-delà de 7 jours ou s'aggravant :</i> reporter le belantamab mafodotin ou envisager une diminution de posologie à 1,92 mg/kg. Si le délai de résolution prend plus de 3 semaines, contacter GSK, le cas échéant. • Si les symptômes continuent ou s'aggravent à un grade 3 - 4, voir ci-dessous
Grade 3	• Fournir un traitement médical approprié • Envisager de consulter un spécialiste	Reporter le traitement jusqu'à la résolution à un grade 1 ou grade inférieur. Envisager une diminution de dose. Contacter GSK, le cas échéant. Exceptions : les patients qui présentent des toxicités de grade 3 qui répondent au traitement standard et qui se résolvent à un grade 1 ou un grade inférieur dans les 48 heures peuvent continuer le traitement à la posologie prévue ou à une posologie réduite à 1,92 mg/kg
Grade 4	• Fournir un traitement médical approprié • Envisager de consulter un spécialiste • Contacter GSK, le cas échéant	Interrompre le traitement. Un traitement supplémentaire avec le belantamab mafodotin n'est autorisé qu'au cas par cas si les bénéfices sont supérieurs aux risques pour un patient donné

Tableau 2. Recommandations d'adaptation posologique en cas d'effets indésirables associés à Belantamab mafodotin

Toxicité	Grade/description de la toxicité	Recommandations pour le belantamab mafodotin
Créatinine sérique élevée ne pouvant être expliquée par un sepsis concomitant, syndrome de lyse tumorale, autre pathologie sévère avec	Si la créatinine sérique en valeur absolue augmente de $> 0,5$ mg/dL par rapport à la valeur initiale avant traitement	• Répéter le dosage de la créatinine sérique ou du débit de filtration glomérulaire (eGFR) dans les 48 heures • Si confirmé : ne pas administrer le belantamab mafodotin, instaurer un traitement ainsi qu'une surveillance comme cliniquement indiqué et réaliser un suivi jusqu'à résolution

Toxicité	Grade/description de la toxicité	Recommandations pour le belantamab mafodotin
de la fièvre, ou déshydratation		• Contacter GSK, le cas échéant
Créatinine sérique	> grade 3 > 3,0 mg/dL par rapport à la valeur initiale ou > 3,0 - 6,0 x ULN	• Mettre en place un traitement médical approprié. • Arrêter définitivement le traitement par le belantamab mafodotin
Echantillon d'urine (rapport créatinine/albumine)	> 2000 mg/g (ou 224 mg/mmol)	• Répéter le test (à au moins 7 jours d'intervalle). • Si ce n'est pas confirmé, continuer le belantamab mafodotin à 100% de la dose • Si confirmé par un nouveau test et qu'il n'y a pas de preuve évidente de progression de la maladie - o Interrompre le traitement par belantamab mafodotin - o Répéter le test dans un délai de 4 semaines i. Si le ratio, sur l'échantillon urinaire, est <2000 mg/g (224 mg/mmol), le belantamab mafodotin peut être redémarré avec une diminution de la posologie à 1,92 mg/kg ii. S'il reste supérieur à 2000 mg/g (224 mg/mmol) au bout de 4 semaines, arrêter définitivement le belantamab mafodotin; administrer le traitement cliniquement indiqué et réaliser un suivi jusqu'à résolution.
Bandelette urinaire (protéinurie)	2+ (1g/L)	• Le belantamab mafodotin peut être poursuivi • Confirmer par une évaluation quantitative du ratio albumine/créatinine (sur échantillon d'urine, de préférence du premier jet) • Si l'albumine/créatinine est $\geq$ 2000 mg/g, au prochain cycle, suivez les indications ci-dessus concernant l'échantillon urinaire
	$\geq$ 3+ (3g/L)	• Interrompre le traitement et surveiller jusqu'à résolution. Effectuer une quantification du rapport albumine/créatinine

Toxicité	Grade/description de la toxicité	Recommandations pour le belantamab mafodotin
Thrombocytopénie (les jours du traitement) Grades selon les critères NCI-CTCAE	Grade 3 (Défini comme $< 50\,000 - 25\,000/\text{mm}^3$; $< 50,0 - 25,0 \times 10^9/\text{L}$)	• Pas de saignement : continuer le traitement avec une diminution de la posologie à 1,92 mg/kg. Envisager de revenir à la posologie précédente une fois que la thrombocytopénie est revenue à un grade ≤ 2. • En cas de saignement : ne pas administrer la dose, continuer le traitement après le rétablissement avec une diminution de la posologie à 1,92 mg/kg. • Envisagez un traitement de support supplémentaire (par exemple, une transfusion), si cliniquement indiqué et selon les pratiques locales.
	Grade 4 (Défini comme $< 25\,000/\text{mm}^3$; $< 25,0 \times 10^9/\text{L}$)	• Suspendre le traitement par belantamab mafodotin. Envisager de recommencer avec une diminution de la posologie à 1,92mg/kg si la thrombopénie est $\leq$ au grade 3, uniquement s'il n'y a pas de saignement actif au moment de la reprise du traitement • Si la thrombocytopénie est considérée comme liée à la maladie, n'est pas accompagnée de saignements et se rétablit avec une transfusion à $>25 \times 10^9/\text{L}$, la poursuite du traitement avec diminution de la posologie à 1,92 mg/kg peut être envisagée
Neutropénie fébrile Grade selon les critères NCI-CTCAE	Grade 3 - 4 (Défini comme : une température unique de $38,3^\circ\text{C}$ ou 38°C maintenue pendant > 1 heure ET taux de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$)	• Suspendre le traitement par belantamab mafodotin et hospitaliser immédiatement le patient avec une gestion appropriée, selon les recommandations institutionnelles locales. • Envisager un traitement de support supplémentaire selon les pratiques locales (par exemple, facteurs de croissance). • Au moment de la résolution, envisager une réduction de la posologie de belantamab mafodotin à 1,92 mg/kg, si la neutropénie est liée au médicament

Toxicité	Grade/description de la toxicité	Recommandations pour le belantamab mafodotin
Neutropénie afebrile Grade selon les critères NCI-CTCAE	Grade 3-4 (Défini comme un taux de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$)	• Si cela est constaté le premier jour d'un cycle, interrompre le belantamab mafodotin. • Reprendre le belantamab mafodotin à la posologie préalable lorsque la neutropénie se rétablit à un grade ≤ 2 (taux de neutrophiles $\geq 1.0 \times 10^9/L$) le jour 1 du cycle suivant. • Traitement prophylactique par antibiotiques, à la discrétion du médecin et selon les recommandations locales de l'établissement. Considérer l'utilisation des facteurs de croissance. • Les recommandations locales doivent être suivies pour la surveillance hématologique • En cas de neutropénie récurrente fréquente (taux de neutrophiles $< 1.0 \times 10^9/L$), envisager une diminution de la posologie de belantamab mafodotin à 1,92 mg/kg
Réaction à la perfusion ^{a,b} Grade selon les critères NCI-CTCAE	Grade 2 (Défini comme une interruption du traitement ou de la perfusion indiquée mais répondant rapidement au traitement symptomatique (par ex : anti-histaminiques, AINS, opioïdes, solutions intraveineuses); médicaments prophylactiques indiqués pour 24 heures ou moins)	• Arrêter la perfusion, fournir un traitement médical et continuer à un rythme plus lent après la résolution au grade 0-1
	Grade 3 (Défini comme prolongée (par exemple, ne répond pas rapidement à la médication symptomatique et/ou à une brève interruption de la perfusion) ; récurrence des symptômes après une amélioration initiale ; hospitalisation indiquée pour des séquelles cliniques)	• Contacter GSK, le cas échéant. La poursuite de la perfusion n'est autorisée qu'après la récupération d'un grade ≤ 1 et avec une prémédication, et l'extension de la durée de la perfusion à 2-4 heures. Toute perfusion ultérieure doit être prémédiquée.
	Grade 4 (Défini comme ayant des conséquences menaçant le	• Arrêter définitivement

Toxicité	Grade/description de la toxicité	Recommandations pour le belantamab mafodotin
	pronostic vital ; intervention urgente indiquée)	
Pneumonie Grade selon les critères NCI-CTCAE	Grade 2 (Défini comme symptomatique ; intervention médicale indiquée ; limitation des AIVQ)	• Interrompre le traitement par belantamab mafodotin • Après la guérison, reprendre le traitement en réduisant la posologie à 1,92 mg/kg • Si le patient est déjà au niveau de dose le plus bas (1,92 mg/kg), contacter GSK sur la possibilité de reprendre le traitement avec la même dose
	Grade 3-4 (Grade 3 : défini comme symptômes sévères ; limitation des activités de la vie quotidienne; oxygène indiqué. Grade 4 : Défini comme une atteinte respiratoire mettant la vie en danger ; intervention urgente indiquée (par exemple, trachéotomie ou intubation)	• Arrêter définitivement le traitement par belantamab mafodotin

a. Si les symptômes disparaissent dans l'heure qui suit l'arrêt de la perfusion, celle-ci peut être reprise à 50 % de la vitesse de perfusion initiale (par exemple, de 100 ml/h à 50 ml/h). Sinon, la perfusion sera interrompue jusqu'à la disparition des symptômes et le patient devra être prémédiqué pour la prochaine dose prévue.

b. La prémédication avant la première perfusion de belantamab mafodotin n'est pas obligatoire mais peut être envisagée sur la base du jugement du médecin.

Tableau 3. Recommandations d'adaptation posologique pour les événements indésirables au niveau de la cornée associés au belantamab mafodotin

Grade/description des modifications de la vision liées au traitement par belantamab mafodotin (comme décrit dans la classification CTCAE v5)	Recommandations
Grade 1 : Intervention non nécessaire, pas de limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ) ou des activités de soins personnels quotidiens	Continuer le traitement à la dose actuelle
Grade 2 : Symptôme(s)* limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ) ; diminution modérée de l'acuité visuelle (MAVC $\geq$ 20/40 (échelle de Snellen) ou une diminution de la vision $\leq$ 3 lignes selon l'échelle de Snellen par rapport à l'acuité visuelle initiale).	Réduire la posologie à 1,92 mg/kg et poursuivre le traitement • Si le patient reçoit déjà 1,92 mg/kg, continuer le traitement à la même dose Envisager de reprendre la posologie de 2,5 mg/kg lorsque les symptômes disparaissent ou s'améliorent à un grade $\leq$ 1
Grade 3 : Symptôme(s)* limitant les activités de soins personnels quotidiens ; diminution marquée de l'acuité visuelle (MAVC $<$ 20/40 (échelle de Snellen) et $>$ 20/200 (échelle de Snellen) ou diminution de plus de 3 lignes sur l'échelle de Snellen par rapport à l'acuité visuelle initiale).	Suspendre le traitement jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent au grade $\leq$ 2 Après résolution ou amélioration, reprendre le traitement à une posologie de 1,92 mg/kg. • Si le patient reçoit déjà une posologie de 1,92 mg/kg, continuer à la même dose. Si après résolution ou amélioration, les symptômes oculaires sont stables pendant une durée $\geq$ 3 cycles et la vision à un grade $\leq$ 1, envisager de reprendre à la dose de 2,5 mg/kg
Grade 4 : MAVC de 20/200 (échelle de Snellen) ou moins au niveau de l'œil atteint	Suspendre le traitement, reprendre uniquement après discussion avec GSK pour les patients pour lesquels la vision s'améliore à un grade $\leq$ 2 Reprendre le traitement à une posologie de 1,92 mg/kg Si le patient reçoit déjà une posologie de 1,92 mg/kg, continuer à la même posologie.

MAVC = Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

AIVQ = Activités instrumentales de la vie quotidienne

* Exemples de symptômes incluant une vision floue, sécheresse oculaire, douleur oculaire, halos lumineux, photophobie, larmoiement.

Prise en charge des événements cornéens quel que soit le grade	Larmes artificielles sans conservateur : • Augmenter à une goutte toutes les 2 heures si nécessaire
--	---

Des larmes artificielles sans conservateur doivent être administrées dans chaque œil au moins 4 à 8 fois par jour, à partir de l'initiation du traitement jusqu'à l'arrêt du traitement. En cas de symptômes oculaires (par exemple : œil sec), la fréquence d'utilisation de larmes artificielles peut être augmentée jusqu'à toutes les 2 heures, si nécessaire. Les collyres corticoïdes en prophylaxie ne sont pas nécessaires mais peuvent

être utilisés si cliniquement indiqués par un ophtalmologue. Attendre au moins 5 à 10 minutes entre l'administration de larmes artificielles et le collyre corticoïde (s'il est utilisé).

Populations spéciales

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BELANTAMAB MAFODOTIN chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

BELANTAMAB MAFODOTIN est administré par perfusion intraveineuse et doit être reconstitué et dilué avant administration. BELANTAMAB MAFODOTIN doit être perfusé pendant un minimum de 30 minutes (voir rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Effets indésirables cornéens

Des effets indésirables cornéens ont été rapportés au cours de l'utilisation de BELANTAMAB MAFODOTIN. Les effets les plus fréquemment rapportés étaient une kératopathie (modification de l'épithélium cornéen constaté à l'examen oculaire), une vision floue et une sécheresse oculaire (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents de sécheresse oculaire étaient plus enclins à présenter des modifications de l'épithélium cornéen.

Soins de support recommandés

Les patients doivent faire réaliser un examen ophtalmologique (comprenant l'acuité visuelle et un examen à la lampe à fente) par un ophtalmologue avant le début du traitement et pendant les 4 premiers cycles, toutes les 3 semaines. Après les 4 premiers cycles, la fréquence des examens ophtalmologiques pourra être adaptée au cas par cas. En cas de changement de l'épithélium cornéen et en fonction des symptômes ressentis par le patient, la fréquence des examens ophtalmologiques pourra être augmentée jusqu'à résolution des symptômes à un grade ≤ 2 .

Les médecins doivent recommander aux patients l'administration de larmes artificielles sans conservateurs à partir du premier jour de perfusion et régulièrement jusqu'à la fin du traitement, afin de réduire les symptômes cornéens.

Pour les patients présentant des symptômes de sécheresse oculaire, d'autres traitements peuvent être envisagés selon les recommandations de leur ophtalmologue.

Les lentilles de contact sont à proscrire lors du traitement par Belantamab mafodotin. L'utilisation de lentilles de contact peut être reprise après l'arrêt du traitement par Belantamab mafodotin, sous réserve de la confirmation de l'absence de contre-indication par un ophtalmologue.

Bien que cela n'ait pas été cliniquement démontré, en théorie, l'application d'un masque oculaire réfrigérant pendant l'administration de Belantamab mafodotin et dans les premières heures après la perfusion, pourrait diminuer les effets indésirables oculaires. L'application d'un masque oculaire réfrigérant est laissée à la discrétion du médecin prescripteur.

Thrombopénie

Des cas de thrombopénie sont survenus chez 35 % des patients dans l'étude DREAMM-2. Le délai médian d'apparition du premier événement thrombopénique et le délai médian de résolution étaient tous deux de 22 jours. La formule sanguine complète doit être contrôlée au début du traitement et avant chaque administration du traitement. Les patients présentant une thrombopénie de grade 3 ou 4 ou ceux qui suivent un traitement anticoagulant concomitant peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente et doivent être pris en charge avec un report de l'administration ou une diminution de la posologie (voir tableau 1). Un traitement de support (ex transfusion de plaquettes) doit être dispensé conformément à la pratique médicale courante.

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion ont été rapportées au cours de l'utilisation de BELANTAMAB MAFODOTIN. Si une réaction à la perfusion de grade 2 ou supérieur se produit pendant l'administration, réduire le débit de perfusion ou interrompre la perfusion en fonction de la gravité des symptômes. Après instauration d'un traitement approprié, la perfusion peut être reprise à un débit plus lent si l'état du patient est stable. Envisager une prémédication pour toutes les perfusions suivantes (voir tableau 1).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23mg) de sodium par dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le belantamab mafodotin.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception masculine et féminine

La grossesse éventuelle des femmes en âge de procréer doit être vérifiée avant d'initier un traitement par BELANTAMAB MAFODOTIN.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par BELANTAMAB MAFODOTIN (belantamab mafodotin) et pendant 9 mois après la dernière dose.

Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par BELANTAMAB MAFODOTIN et au moins pendant 6 mois après la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de BELANTAMAB MAFODOTIN chez la femme enceinte.

En raison du mécanisme d'action du monométhyl auristatine F (MMAF), un composant cytotoxique, le belantamab mafodotin peut causer des dommages embryofœtaux lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3). L'immunoglobuline humaine G (IgG) est connue pour traverser le placenta. Par conséquent, le belantamab mafodotin peut potentiellement passer de la mère au fœtus (voir rubrique 5.3).

BELANTAMAB MAFODOTIN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice pour la mère l'emporte sur les risques potentiels pour le fœtus. Toute femme enceinte devant être traitée doit être clairement informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne se sait pas si belantamab mafodotin est excrété dans le lait maternel chez l'Homme. Les immunoglobulines G (IgG) sont présentes en faible quantité dans le lait maternel. Etant donné que le belantamab mafodotin est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG, et de par son mécanisme d'action, il pourrait engendrer des événements indésirables graves chez l'enfant allaité.

L'arrêt de l'allaitement doit être conseillé avant le début du traitement par BELANTAMAB MAFODOTIN et pendant 9 mois après la dernière dose.

Fertilité

Compte tenu des résultats observés chez l'animal, et du mécanisme d'action, le belantamab mafodotin peut altérer la fertilité des femmes et des hommes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des troubles de la vision ont été rapportés chez certains patients traités par BELANTAMAB MAFODOTIN au cours d'études cliniques (voir rubriques 4.4 et 4.8). BELANTAMAB MAFODOTIN pouvant affecter la vision, il est recommandé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de BELANTAMAB MAFODOTIN en monothérapie a été évaluée chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu le belantamab mafodotin dans le cadre d'une étude en ouvert de phase II.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la kératopathie, la thrombopénie et l'anémie.

Le tableau 4 résume les effets indésirables survenus chez des patients ayant reçu BELANTAMAB MAFODOTIN.

Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) et très rare ($< 1/10\,000$). Dans chaque groupe de fréquence, lorsqu'il y a lieu, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante

Tableau 4. Effets indésirables rapportés chez des patients atteints de myélome multiple traités par 2,5 mg/kg de BELANTAMAB MAFODOTIN

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables ^a	Fréquence	N = 95 Incidence (%)	
			Tous les grades	Grade 3 et 4
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie ^b	Très fréquent	35	20
	Anémie		24	20
	Lymphopénie ^c		20	17
	Leucopénie ^d		17	6
	Neutropénie ^e	Fréquent	14	9

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables ^a	Fréquence	N = 95 Incidence (%)	
			Tous les grades	Grade 3 et 4
Affections oculaires	Kératopathie ^f	Très fréquent	71	27
	Vision floue ^g		22	4
	Sécheresse oculaire ^h		14	1
	Photophobie	Fréquent	3	0
	Irritation oculaire ⁱ		3	0
Investigations ^j	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquent	57	2
	Augmentation des gamma glutamyl transférases		25	5
	Augmentation de la créatine phosphokinase		22	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions à la perfusion ^k	Très fréquent	21	3

^a Effets indésirables codés par le système MedDRA dont la sévérité est gradée suivant les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03)

^b Inclut la thrombopénie et la diminution du nombre de plaquettes

^c Inclut lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes

^d Inclut leucopénie et diminution du nombre de leucocytes

^e Inclut la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles

^f Sur la base de l'examen oculaire caractérisée par un changement de l'épithélium cornéen avec ou sans symptômes

^g Inclut la diplopie, la vision d'un halo, la vision floue, la baisse de l'acuité visuelle et des troubles de la vision

^h Inclut la sécheresse oculaire, la gêne oculaire, le prurit oculaire et une sensation de corps étrangers dans les yeux

ⁱ Inclut un larmoiement accru

^j Sur la base du grade le plus élevé du paramètre biochimique par rapport à la valeur initiale

^k Inclut les événements considérés par l'investigateur en lien avec la perfusion. Les réactions à la perfusion peuvent inclure, entre autres, la fièvre, les frissons, la diarrhée, les nausées, l'asthénie, l'hypertension, la léthargie, la tachycardie.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables cornéens

Les événements cornéens collectés comprenaient ceux rapportés par les patients et ceux retrouvés à l'examen oculaire qui incluait la meilleure acuité visuelle corrigée. Les éléments retrouvés à l'examen oculaire ne correspondaient pas toujours aux symptômes décrits par les patients. Parmi les patients pour lesquels l'examen oculaire détectait une anomalie, 60% ne rapportaient pas de symptomatologie correspondante de vision floue ou de sécheresse oculaire. Le délai médian d'apparition de lésion cornéenne modérée à sévère objectivée par la meilleure acuité visuelle corrigée ou par examen de la cornée était de 35 jours (compris entre 19 et 143 jours). Le délai médian de résolution de ces effets était de 85 jours (compris entre 8 et 193 jours). Les événements oculaires ont conduit à un report de l'administration du traitement chez 46% des patients ou à une diminution de la posologie chez 13% des patients. Un patient a arrêté le traitement suite à un événement cornéen.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via de la fiche de déclaration d'effets indésirables disponible dans le protocole d'utilisation thérapeutique (Annexe B).

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé dans les études cliniques.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour le surdosage de BELANTAMAB MAFODOTIN. En cas de surdosage, un suivi du patient est nécessaire pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et instaurer immédiatement un traitement de support approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : non encore attribué. L01XC39

Mécanisme d'action

Le belantamab mafodotin est un anticorps monoclonal humanisé IgG1k conjugué à un agent cytotoxique, le maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (mcMMAF). Il est conçu pour avoir une activité antitumorale sur les cellules tumorales qu'elles soient en division ou non. Le belantamab mafodotin se lie au BCMA à la surface cellulaire et est rapidement internalisé. Une fois qu'il est entré dans la cellule tumorale, l'agent cytotoxique est libéré et perturbe le réseau de microtubules, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. L'anticorps améliore le recrutement et l'activation des cellules effectrices immunitaires, tuant les cellules tumorales par cytotoxicité dépendante des anticorps et par phagocytose. L'apoptose induite par le belantamab mafodotin s'accompagne de la libération de marqueurs de mort cellulaire immunogènes, qui peuvent contribuer à une réponse immunitaire adaptative contre les cellules tumorales.

Effets pharmacodynamiques

Electrophysiologie cardiaque

Une analyse du QTc en fonction de l'exposition a montré que le BELANTAMAB MAFODOTIN n'avait pas d'effet significatif sur la repolarisation cardiaque.

Immunogénicité

L'immunogénicité du belantamab mafodotin a été évaluée lors d'un immuno-essai par électrochimiluminescence (ECL) visant à détecter la présence d'anticorps anti-belantamab mafodotin. Dans les études cliniques portant sur BELANTAMAB MAFODOTIN chez des patients atteints d'un myélome multiple, 2 patients sur 274 (< 1%) se sont révélés positifs aux anticorps anti-belantamab mafodotin après avoir reçu le belantamab mafodotin. L'un des deux patients présentait des anticorps neutralisants vis à vis du belantamab mafodotin

Efficacité clinique

Etude en monothérapie, 205678, DREAMM-2 (« Driving Excellence in Approaches to Multiple Myeloma »)

L'efficacité et la sécurité de BELANTAMAB MAFODOTIN en monothérapie ont été évaluées pour le traitement de patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire.

DREAMM-2, une étude de phase II, multicentrique, en ouvert, composée de 2 bras a évalué le belantamab mafodotin en monothérapie chez des patients atteints d'un myélome multiple, qui ont rechutés après au moins trois traitements antérieurs et qui sont réfractaires à un agent immunomodulateur, à un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 seuls ou en association. Les patients étaient inclus dans l'étude s'ils avaient subi une greffe autologue de cellules souches ou s'ils étaient considérés comme non éligibles à une greffe, et s'ils étaient atteints d'une maladie mesurable selon les critères de l'« International Myeloma Working Group » (IMWG).

Les patients étaient randomisés pour recevoir 2,5 mg/kg (N= 97) ou 3,4 mg/kg (N=99) de belantamab mafodotin par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les données ci-dessous proviennent du groupe traité par 2,5mg/kg qui est la dose thérapeutique recommandée (voir rubrique 4.2).

L'âge médian des patients était de 65 ans (compris entre 39 à 85 ans), dont 53 % étaient des hommes et 74 % caucasiens. A la sélection, la majorité des patients (77 %) étaient des patients de stade II ou III selon l'« International Staging System » (ISS), 87 % avaient déjà reçu une greffe autologue de cellules souches, 16 % avaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2. Des facteurs cytogénétiques de haut risque [positif à t(4;14), t(14;16) et del(17p13)] étaient présents chez 27 % des patients. Le nombre médian de lignes de traitement antérieur était de 7 (intervalle de 3 à 20) et tous les patients étaient réfractaires à un anticorps anti-CD38, un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur. La durée médiane de l'exposition était de 9 semaines (de 2 à 40 semaines) et les patients ont reçu une médiane de 3 cycles de traitement (de 1 à 11 cycles).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale évalué par un « Independent Review Committee » (IRC) en fonction des critères de réponse uniformes de l'IMWG pour le myélome multiple. Le tableau 5 présente les résultats de l'étude DREAMM-2. Le délai médian avant la première réponse était de 1,4 mois (IC 95 % : 1,0 ; 1,6). Le délai médian pour obtenir la meilleure réponse était de 2,1 mois (compris entre 1,4 et 2,2 mois) La durée médiane de réponse n'avait pas été atteinte après 6 mois de suivi.

Tableau 5. Efficacité du belantamab mafodotin chez des patients atteints de myélome multiple dans l'étude DREAMM-2

	BELANTAMAB MAFODOTIN 2,5 mg/kg (N = 97)
Taux de réponse globale (TRG), % (IC à 97,5 %)	31 % (21 % ; 43 %)
Réponse complète stringente (RCs), n (%)	2 (2 %)
Réponse complète (RC), n (%)	1 (1 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP), n (%)	15 (15 %)
Réponse partielle (RP), n (%)	12 (12 %)
Durée médiane de la réponse en mois ^a	NA [NA à NA]

^a NA = non atteint. Soixante-dix-huit pour cent des répondants (IC 95 % : 57 % ; 89 %) présentaient une durée de réponse ≥ 4 mois au moment de la date limite de prise en compte des données.

Des améliorations cliniquement significatives (≥10) sur les échelles de l'EORTC (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer), C30 de qualité de vie dans le domaine de la fatigue à la Semaine 7, 46% (n= 21/46), à la Semaine 13, 41% (12/29), et en fin de traitement 40 % (n = 10/25) ont été observées. Ces résultats doivent être interprétés dans le contexte de l'étude réalisée en ouvert.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le belantamab mafodotin présente une pharmacocinétique linéaire. La concentration maximale de belantamab mafodotin a été atteinte à la fin de la perfusion ou peu après, tandis que les concentrations de cys-mcMMAF ont atteint leur pic près de 24 heures après l'administration. Les moyennes géométriques du *C_{max}* et de l'*ASC_(0-1au)* de belantamab mafodotin étaient respectivement de 43 mcg/ml et 4666mg.h/ml. Les moyennes géométriques du *C_{max}* et de l'*ASC_(0-168h)* du cys-mcMMAF étaient respectivement de 0,90 ng/ml et 84 ng.h/ml.

Distribution

Le volume moyen de distribution de belantamab mafodotin à l'état d'équilibre était de 10,4 L.

Biotransformation

Une protéolyse de la partie anticorps monoclonal du belantamab mafodotin en petits peptides et en acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquitaires est attendue. Cys-mcMMAF avait une clairance métabolique limitée dans les études chez l'animal.

Élimination

Le belantamab mafodotin était éliminé lentement avec une clairance plasmatique totale de 0,94 L/jour. La demi-vie d'élimination en phase terminale du belantamab mafodotin était de 11,5 jours. Au fil du temps la clairance diminuait à 0,67 L/jour avec une demi vie d'élimination de 14,3 jours.

Populations spéciales

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune étude n'a été effectuée chez les personnes âgées L'âge (compris entre 34 à 89 ans) n'était pas une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de la population.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients avec une insuffisance rénale. La fonction rénale n'était pas une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de la population qui comprenait des patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients avec une insuffisance hépatique. La fonction hépatique n'était pas une covariable significative dans les analyses pharmacocinétiques de la population qui comprenait des patients présentant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* ont montré que le cys-mcMMAF est un substrat de polypeptide de transport d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3, de protéines associées à la résistance polymédicamenteuse (MRP)1, MRP2, MRP3, de la pompe d'efflux des acides biliaires (BSEP) et un substrat possible de la P-glycoprotéine (P-gp).

5.3. Données de sécurité préclinique

Pharmacologie et/ou toxicologie animale

Dans les études non cliniques, les principaux effets indésirables (directement reliés à BELANTAMAB MAFODOTIN) chez le rat, et le singe, à des expositions similaires aux doses cliniques, étaient une élévation des enzymes hépatiques parfois associée à une nécrose hépatocellulaire à ≥ 10 et ≥ 3 mg/kg respectivement et, dans le poumon, une augmentation des macrophages alvéolaires associés à du matériel éosinophilique pour des doses ≥ 3 mg/kg chez le rat uniquement. La plupart des effets observés chez l'animal étaient liés au conjugué cytotoxique et, à l'exception des modifications histopathologiques observées au niveau testiculaire et pulmonaire, s'étaient résolus ou montraient des signes d'amélioration après une période de 12 semaines sans traitement.

Des nécroses unicellulaires de l'épithélium cornéen et/ou une augmentation des mitoses des cellules épithéliales cornéennes ont été vues chez le rat et le lapin. BELANTAMAB MAFODOTIN est internalisé dans les cellules du corps par un mécanisme indépendant de l'expression du récepteur BCMA sur la membrane cellulaire. Après internalisation, les cellules catabolisent BELANTAMAB MAFODOTIN et libèrent le cys-mcMMAF ; la cytotoxicité *in vitro* est la conséquence de l'apoptose induite par inhibition de la microtubuline.

Carcinogénicité/mutagénicité

Aucune étude de carcinogénicité ou de génotoxicité n'a été réalisée avec le BELANTAMAB MAFODOTIN.

BELANTAMAB MAFODOTIN s'est montré génotoxique dans un essai in vitro sur lymphocytes humains, ce qui est cohérent avec l'effet pharmacologique de cys-mcMMAF de lésion des microtubules produisant une aneuploïdie.

Toxicologie de la reproduction

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer les effets potentiels de BELANTAMAB MAFODOTIN sur la reproduction ou le développement. Etant donné le mécanisme d'action, qui est de tuer les cellules en division rapide, ceci affecterait un embryon en développement qui a des cellules en division. Il existe également un risque potentiel de changement héréditaire lié à l'aneuploïdie des cellules germinales féminines.

Des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles ont été observés chez les animaux à des doses répétées ≥ 10 mg/kg, qui correspond à environ 4 fois l'exposition à la dose clinique.

Des follicules non ovulatoires lutéinisés ont été observés dans des ovaires de rates après 3 doses hebdomadaires. Des effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles, qui progressaient lors d'administration de doses répétées chez le rat, comprenaient une dégénérescence/atrophie marquée des tubes séminifères qui n'a généralement pas disparu après l'arrêt du traitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Citrate trisodique dihydraté
Acide citrique
Tréhalose dihydraté
Edétate disodique (EDTA)
Polysorbate 80

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacons non ouverts

24 mois

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 4 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou ne dépassant pas 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution permet d'exclure tout risque de contamination microbienne. Si elle n'est pas diluée immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution diluée

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, les poches à perfusion préparées doivent être utilisées immédiatement, sauf si la méthode de dilution permet d'exclure tout risque de contamination microbienne. Si elle n'est pas administrée immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

A conserver à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre non traité de type 1 scellé muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle gris recouvert de polymères fluorés, et sécurisé par des joints en aluminium avec un opercule amovible en plastique orange contenant 100 mg de poudre.

Présentation : 1 flacon

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation de la solution pour perfusion

BELANTAMAB MAFODOTIN est un médicament anticancéreux cytotoxique. Il doit être manipulé avec précaution. Utiliser une technique aseptique tout au long de la préparation de la solution pour perfusion.

La dose recommandée de BELANTAMAB MAFODOTIN est de 2,5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines.

Calculer la dose (mg), le volume total (ml) de solution nécessaire et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient (kg).

Reconstitution

1. Reconstituer chaque flacon avec 2 ml d'eau stérile pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 50 mg/ml.
2. Inspecter visuellement la solution reconstituée à la recherche de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être un liquide transparent à opalescent, incolore à jaune ou brun, sans particule visible. Si la solution inspectée ne correspond pas à cette description, ne pas utiliser.

Une fois reconstituée, la solution doit être utilisée dès que possible pour préparer la solution diluée.

Instructions de dilution pour administration intraveineuse

1. Retirer de chaque flacon le volume nécessaire pour la dose calculée.
2. Ajouter la quantité nécessaire de BELANTAMAB MAFODOTIN dans la poche pour perfusion contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %. La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 0,2 mg/ml et 2 mg/ml.
3. Jeter toute la solution reconstituée non utilisée de belantamab mafodotin restant dans le flacon.

Instructions pour l'administration

1. Administrer la solution diluée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes minimum à l'aide d'un kit de perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.
2. Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution diluée. Cependant, si la solution diluée est filtrée, un filtre de 0,2 µm à base de polyéthersulfone (PES) est recommandé.

Si un dispositif de transfert à système fermé (CSTD) est utilisé, les instructions fournies par le fabricant doivent être suivies pour s'assurer que la dose prévue est délivrée.

BELANTAMAB MAFODOTIN 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, ne doit pas être

mélangé avec d'autres médicaments dans le même dispositif d'administration lors de l'administration.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23 RUE FRANÇOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

CIP : 34009 589 021 4 7

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

<Date de première autorisation :{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement :{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière au cours du traitement.

