

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Qarziba 4,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer contient 4,5 mg de dinutuximab bêta.
Chaque flacon contient 20 mg de dinutuximab bêta dans 4,5 ml.

Le dinutuximab bêta est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain de type IgG1 produit dans une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion
Liquide incolore à légèrement jaune

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Qarziba est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et ont présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle. Avant d'initier le traitement d'un neuroblastome récidivant, il convient de stabiliser toute maladie progressant de manière active par d'autres mesures adéquates.

Chez les patients présentant des antécédents de maladie récidivante ou réfractaire et chez les patients n'ayant pas présenté une réponse complète après un traitement de première ligne; Qarziba doit être associé à l'interleukine 2 (IL-2).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de Qarziba est strictement réservée au milieu hospitalier. Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux. Il doit être administré par un professionnel de santé capable de prendre en charge les réactions allergiques graves, y compris l'anaphylaxie, dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible.

Posologie

Le traitement par Qarziba s'effectue en 5 cycles consécutifs, chaque cycle comprend 35 jours. La dose individuelle est déterminée sur la base de la surface corporelle et doit atteindre un total de 100 mg/m² par cycle.

Il peut être administré de deux manières :

- au moyen d'une perfusion continue durant les 10 premiers jours de chaque cycle (240 heures au total) à une dose de 10 mg/m² par jour
- ou par 5 perfusions quotidiennes de 20 mg/m² administrées sur une durée de 8 heures durant les 5 premiers jours de chaque cycle.

Lorsque l'IL-2 est associée à Qarziba, elle doit être administrée sous la forme d'injections sous-cutanées de 6 × 10⁶ UI/m²/jour, pendant 2 périodes de 5 jours consécutifs, soit une dose totale de 60 × 10⁶ UI/m² par cycle. La première période de 5 jours doit commencer 7 jours avant la première perfusion de dinutuximab bêta et la deuxième période de 5 jours doit débiter en même temps que la perfusion de dinutuximab bêta (aux jours 1 à 5 de chaque cycle de dinutuximab bêta).

Avant le début de chaque cycle de traitement, les paramètres cliniques suivants doivent être évalués et le traitement doit être reporté jusqu'à ce que les valeurs suivantes soient atteintes :

- saturation en oxygène > 94 % à l'air ambiant
- fonction médullaire adéquate : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles ≥ 500/μL, nombre de plaquettes ≥ 20 000/μl, hémoglobine > 8,0 g/dl
- fonction hépatique adéquate : alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) < 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
- fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine ou débit de filtration glomérulaire (DFG) > 60 ml/min/1,73 m².

Modification de la dose de dinutuximab bêta

Sur la base de l'évaluation de la gravité des effets indésirables du dinutuximab bêta par le médecin, une réduction de 50 % de la dose ou une interruption temporaire de la perfusion peut être appliquée. Par conséquent, la période de perfusion peut être prolongée ou, si le patient le tolère, le débit de perfusion peut être augmenté à 3 ml/h (perfusion continue), afin d'administrer la dose totale.

Modifications de la dose recommandée pour dinutuximab bêta

Effets indésirables	Gravité	Modification de traitement
Tous les cas	Grade 1 – 2	Diminution du débit de perfusion de 50 % Après disparition des symptômes, reprendre la perfusion au débit initial
Réaction d'hypersensibilité	par ex. : hypotension	Interrompre la perfusion et administrer des soins de support Après disparition des symptômes, reprendre la perfusion au débit initial
Pupilles dilatées avec ralentissement du réflexe photomoteur +/- photophobie		Interrompre la perfusion Après disparition des symptômes, reprendre la perfusion à un débit de 50 %
Tous les cas	Grade ≥ 3	Interrompre la perfusion et administrer des soins de support Reprendre la perfusion à un débit de 50 % si les effets indésirables disparaissent ou s'améliorent jusqu'au grade 1 ou 2 Après disparition des symptômes, reprendre la perfusion au débit initial
	Récidive	Arrêt de la perfusion Reprendre le lendemain si les effets indésirables disparaissent

Réaction d'hypersensibilité	par ex. : bronchospasme, angioœdème	Interrompre immédiatement la perfusion et mettre en place un traitement approprié (voir rubrique 4.4) Reprendre le traitement pour les cycles suivants
Syndrome de fuite capillaire		Interrompre la perfusion et administrer des soins de support Reprendre à un débit de perfusion de 50 % si les effets indésirables disparaissent ou s'améliorent jusqu'au grade 1 ou 2.
Neurotoxicité centrale		Interrompre immédiatement la perfusion, exclure tous les autres facteurs étiologiques et administrer un traitement approprié. Les données disponibles concernant la reprise du traitement sont limitées et aucune recommandation ne peut être faite.

Le traitement par dinutuximab bêta doit être arrêté définitivement si les effets toxiques suivants surviennent :

- anaphylaxie de grade 3 ou 4.
- neuropathie motrice périphérique prolongée de grade 2
- neuropathie périphérique de grade 3
- toxicité oculaire de grade 3
- hyponatrémie de grade 4 (< 120 mEq/l) malgré une bonne prise en charge des troubles hydro-électrolytiques
- syndrome de fuite capillaire récidivant ou de grade 4 (nécessitant une assistance respiratoire)
- neurotoxicité centrale sévère de grade 3 ou 4 avec déficit neurologique important prolongé sans raison détectable, neurotoxicité de grades 1 à 3 récurrente et déficit neurologique permanent
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et myélite transverse de tout grade

Insuffisances rénale et hépatique

Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisances rénale et hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Qarziba chez les enfants âgés de moins de 12 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Qarziba est destiné à un usage par voie intraveineuse. La solution doit être administrée par une voie veineuse centrale ou périphérique. Les autres agents co-administrés par voie intraveineuse doivent être administrés par une ligne de perfusion séparée (voir rubrique 6.6).

Pour les perfusions continues, la solution doit être administrée à un débit de 2 ml par heure (48 ml par jour) à l'aide d'une pompe à perfusion.

Pour les perfusions de 8 heures par jour, la solution doit être administrée à un débit approximatif de 13 ml par heure.

Une prémédication doit systématiquement être envisagée avant de commencer chaque perfusion (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) chronique extensive ou aiguë de grade 3 ou 4

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 produit administré doivent être clairement enregistrés.

Douleurs

Des douleurs neuropathiques surviennent généralement au début du traitement et nécessitent une prémédication par analgésiques, incluant des opioïdes par voie intraveineuse, avant chaque perfusion de dinutuximab bêta. Une trithérapie, associant des analgésiques non opioïdes (selon les recommandations de l'OMS), de la gabapentine et des opioïdes, est recommandée pour le traitement de la douleur. La dose individuelle peut varier dans des proportions importantes.

Analgésiques non opioïdes

Des analgésiques non opioïdes doivent être utilisés en continu tout au long du traitement, par exemple du paracétamol ou de l'ibuprofène.

Gabapentine

Trois jours avant la perfusion de dinutuximab bêta, le traitement par gabapentine doit être débuté à la dose 10 mg/kg/jour. Le jour suivant, la dose journalière de gabapentine est augmentée à 2×10 mg/kg/jour par voie orale, puis à 3×10 mg/kg/jour la veille du traitement par perfusion de dinutuximab bêta et par la suite. La dose maximale par prise de gabapentine est de 300 mg. Ce schéma posologique doit être maintenu aussi longtemps que nécessaire pour le patient.

La prise de gabapentine par voie orale doit être diminuée après le sevrage des perfusions intraveineuses de morphine, au plus tard après l'arrêt des perfusions de dinutuximab bêta.

Opioïdes

Le traitement par opioïdes est fréquent avec dinutuximab bêta. Une dose plus élevée est habituellement nécessaire le premier jour du premier cycle de traitement par rapport aux jours et cycles suivants.

- Avant de débiter une perfusion intraveineuse continue de morphine, l'injection d'un bolus de morphine de 0,02 à 0,05 mg/kg/heure doit débiter 2 heures avant la perfusion de dinutuximab bêta.
- Par la suite, la dose recommandée est de 0,03 mg/kg/heure, administrée de façon concomitante à la perfusion de dinutuximab bêta.
- Pour les perfusions quotidiennes de dinutuximab bêta, la perfusion de morphine doit être maintenue à un débit réduit (par ex. 0,01 mg/kg/h) pendant les 4 heures suivant la fin de la perfusion de dinutuximab bêta.
- Lors d'une perfusion continue, en fonction de la perception de la douleur du patient, le sevrage de la morphine peut être réalisé en 5 jours en diminuant progressivement la dose (par ex. à 0,02 mg/kg/heure, puis 0,01 mg/kg/heure, puis 0,005 mg/kg/heure).
- Si une perfusion continue de morphine est nécessaire durant plus de 5 jours, la dose doit être progressivement réduite de 20 % par jour après le dernier jour de perfusion de dinutuximab bêta.

Après morphine en intraveineuse et en cas de douleurs neuropathiques sévères, du sulfate de morphine (0,2 à 0,4 mg/kg toutes les 4 à 6 heures) peut être administré par voie orale sur demande. Du tramadol peut être administré par voie orale en cas de douleurs neuropathiques modérées.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions graves liées à la perfusion, y compris un syndrome de relargage de cytokines (SRC) ainsi que des réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité, peuvent survenir malgré la prémédication. La survenue de réactions graves liées à la perfusion (y compris le SRC) nécessite l'arrêt immédiat du traitement par dinutuximab bêta et peut nécessiter un traitement d'urgence.

Le syndrome de relargage de cytokines se manifeste fréquemment dans les minutes voire les heures qui suivent la première perfusion. Il se caractérise par des symptômes systémiques tels que de la fièvre, une hypotension et de l'urticaire.

Des réactions anaphylactiques peuvent se manifester dès les premières minutes suivant la première perfusion de dinutuximab bêta et sont généralement associées à un bronchospasme et de l'urticaire.

Prémédication

Une prémédication par antihistaminique (par exemple par diphenhydramine) doit être administrée par voie intraveineuse environ 20 minutes avant le début de chaque perfusion de dinutuximab bêta. Il est recommandé de répéter l'administration du traitement antihistaminique toutes les 4 à 6 heures si nécessaire au cours de la perfusion de dinutuximab bêta.

Les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter la survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques, en particulier durant le premier et le deuxième cycle de traitement.

Traitement des réactions d'hypersensibilité

Un antihistaminique par voie intraveineuse, de l'épinéphrine (adrénaline) et de la prednisolone par voie intraveineuse doivent toujours être à portée de main, à côté du lit du patient, pendant l'administration du dinutuximab bêta afin de pouvoir prendre en charge toute réaction allergique engageant le pronostic vital du patient. Le traitement recommandé pour ce type de réactions doit comprendre de la prednisolone administrée en bolus intraveineux et de l'épinéphrine administrée en bolus intraveineux toutes les 3 à 5 minutes si nécessaire, selon la réponse clinique. En cas d'hyperréactivité bronchique et/ou de réaction d'hypersensibilité pulmonaire, l'inhalation d'épinéphrine (adrénaline) est recommandée et doit être répétée toutes les deux heures, selon la réponse clinique.

Syndrome de fuite capillaire (SFC)

Le SFC se caractérise par une perte de tonicité vasculaire et une extravasation des protéines plasmatiques ainsi que par une fuite de liquide dans l'espace extravasculaire. Le SFC se développe habituellement dans les heures qui suivent le début du traitement, alors que les symptômes cliniques (hypotension, tachycardie) apparaissent après 2 à 12 heures. Une surveillance étroite des fonctions circulatoire et respiratoire est nécessaire.

Affections oculaires neurologiques

Des troubles oculaires peuvent survenir compte tenu de la capacité de dinutuximab bêta à se lier aux cellules du nerf optique. Aucune modification de dose n'est nécessaire dans le cas d'une altération de l'accommodation visuelle pouvant être corrigée par le port de lunettes, tant que cette altération est jugée tolérable.

Le traitement doit être interrompu chez les patients souffrant de toxicité oculaire de grade 3 (exemple: perte sub-totale de la vision). En cas de problèmes oculaires, quel que soit le grade, les patients doivent être rapidement orientés vers un ophtalmologiste.

Neuropathie périphérique

Occasionnellement, des neuropathies périphériques ont été signalées avec Qarziba. Les patients atteints de neuropathie sensitive ou motrice durant plus de 4 jours doivent être examinés et les causes non inflammatoires telles que la progression de la maladie, les infections, les syndromes métaboliques et les médicaments concomitants doivent être exclus.

Le traitement doit être arrêté définitivement chez les patients souffrant de faiblesse objective prolongée imputable à l'administration de dinutuximab bêta. Chez les patients atteints de neuropathie

(motrice avec ou sans composante sensitive) modérée (grade 2), le traitement doit être interrompu et peut être repris après la résolution des symptômes neurologiques.

Neurotoxicité centrale

Des cas de neurotoxicité centrale suite à l'administration de Qarziba ont été rapportés. En cas de survenue d'une neurotoxicité centrale, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion, d'instaurer un traitement symptomatique et d'exclure la présence d'autres facteurs étiologiques tels qu'une infection active, un envahissement métastatique du SNC par le neuroblastome ou un traitement concomitant neurotoxique.

Le traitement par le dinutuximab bêta doit être arrêté définitivement après la survenue d'une neurotoxicité sévère, dont une neurotoxicité centrale de grade 3 ou 4 avec déficit neurologique important prolongé sans raison détectable, une neurotoxicité de grades 1 à 3 récurrente et/ou un déficit neurologique permanent, et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou une myélite transverse de tout grade.

Infections systémiques

Les patients sont susceptibles d'être immunodéprimés à la suite des traitements antérieurs. Comme ces patients sont généralement porteurs d'un cathéter veineux central in situ, ils risquent de développer une infection systémique. Les patients ne doivent montrer aucun signe d'infection systémique et toute infection identifiée doit être contrôlée avant de débiter le traitement.

Toxicités hématologiques

Des toxicités hématologiques telles que l'érythropénie, la thrombocytopénie et la neutropénie ont été rapportées avec Qarziba. Des toxicités hématologiques de grade 4 qui s'améliorent au moins jusqu'au grade 2 ou jusqu'aux valeurs notées avant le début du traitement, ne nécessitent pas d'adaptation de la posologie pour le cycle de traitement suivant.

Anomalies de laboratoire

Une surveillance régulière de la fonction hépatique et des électrolytes est recommandée.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Un risque de réduction indirecte de l'activité du CYP due aux niveaux plus élevés de TNF- α et d'IL-6, et, par conséquent, des interactions avec les médicaments pris concomitamment ne peuvent être exclues.

Corticoïdes

En raison de leur activité immunosuppressive, un traitement concomitant par corticoïdes est déconseillé dans les 2 semaines précédant le premier cycle de traitement et jusqu'à 1 semaine après le dernier cycle de traitement par dinutuximab bêta, sauf dans des conditions engageant le pronostic vital du patient.

Vaccinations

Les vaccinations doivent être évitées pendant l'administration du dinutuximab bêta jusqu'à 10 semaines après le dernier cycle de traitement en raison de la stimulation immunitaire induite par dinutuximab bêta et du risque potentiel de toxicités neurologiques rares.

Immunoglobulines intraveineuses

Il est déconseillé d'utiliser en concomitance des immunoglobulines intraveineuses puisqu'elles pourraient interférer avec la cytotoxicité cellulaire dépendante du dinutuximab bêta.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du dinutuximab bêta chez la femme enceinte. Il n'existe pas de données animales sur la tératogénicité ou l'embryotoxicité chez les animaux. La cible GD2 du dinutuximab bêta est exprimée à la surface des tissus nerveux, particulièrement lors du développement embryofœtal, et peut traverser le placenta, c'est pourquoi Qarziba peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Qarziba ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du dinutuximab bêta chez la femme qui allaite. On ignore si le dinutuximab bêta est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Qarziba et jusqu'à 6 mois après la dernière dose.

Fertilité

Les effets du dinutuximab bêta sur la fertilité l'Homme ne sont pas connus. Chez les animaux, aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée. Cependant, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs n'a été mis en évidence lors des études de toxicité chez le cobaye et le singe cynomolgus.

Qarziba ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode de contraception pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par dinutuximab bêta.

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

Le dinutuximab bêta a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines pendant le traitement par dinutuximab bêta.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du dinutuximab bêta a été évaluée chez 791 patients présentant un neuroblastome à haut risque et récidivant ou réfractaire et ayant reçu le médicament sous la forme de perfusion continue (212) ou de plusieurs perfusions quotidiennes (416). Le dinutuximab bêta a été associé avec l'isotrétinoïne chez la plupart des patients et avec l'IL-2 chez 307 patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient la fièvre (86 %) et la douleur (57 %), malgré un traitement par analgésique. Parmi les autres effets indésirables fréquents, on retrouve également l'hypersensibilité (74,1 %), les vomissements (55 %), la diarrhée (52 %), le syndrome de fuite capillaire (36 %), l'anémie (49 %), la neutropénie (46 %), la thrombopénie (42 %) et l'hypotension (41 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques sont présentés par classe de systèmes d'organe et fréquence et résumés dans le tableau ci-dessous. Ces effets indésirables sont présentés selon la fréquence et la classe de systèmes d'organes (MedDRA). Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$). Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence. La nature des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation est cohérente avec celle des effets indésirables observés dans les études cliniques.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	infection (y compris pneumonie, infection de la peau, infection par le virus de l'herpès, myélite, encéphalomyélite), infection liée à un dispositif	septicémie	
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie, leucopénie neutropénie, thrombocytopénie.	lymphopénie	coagulation intravasculaire disséminée, éosinophilie
Affections du système immunitaire	hypersensibilité, syndrome de relargage de cytokines	réaction anaphylactique	maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	rétenion hydrique	appétit diminué, hypoalbuminémie, hyponatrémie, hypokaliémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, déshydratation	
Affections psychiatriques		agitation, anxiété	
Affections du système nerveux	maux de tête	neuropathie périphérique, convulsions, paresthésie, vertiges, tremblement	pression intracrânienne accrue, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections oculaires	mydriase, pupillotonie, œdème des yeux (paupière et périorbital)	ophtalmoplégie, papilloedème, trouble de l'accommodation, vision trouble, photophobie	
Affections cardiaques	tachycardie	insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, épanchement péricardique	
Affections vasculaires	hypotension, syndrome de fuite capillaire	hypertension	choc hypovolémique, maladie veino-occlusive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	hypoxie, toux	bronchospasme, dyspnée, insuffisance respiratoire, infiltration pulmonaire, œdème pulmonaire, épanchements pleuraux, tachypnée, laryngospasme	

Affections gastro-intestinales	vomissement, diarrhée, constipation, stomatite	nausée, œdème labial, ascites, distension abdominale, iléus, lèvres sèches	entérocolite
Affections hépatobiliaires			lésions hépatocellulaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, éruption cutanée, urticaire	dermatite (y compris exfoliative), érythème, peau sèche, hyperhidrose, pétéchie, photosensibilité	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		spasmes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires		oligurie, rétention urinaire, hyperphosphaturie, hématurie, protéinurie	insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, frissons, douleur*, œdème périphérique, œdème de la face	réactions au site d'injection	
Investigations	prise de poids, transaminase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, bilirubinémie augmentée, créatininémie augmentée	perte de poids, débit de filtration glomérulaire diminué, hypertriglycémie, temps de céphaline activée augmenté, temps de prothrombine augmenté, temps de thrombine augmenté	

* Comprend : douleur abdominale, extrémités douloureuses, douleur oropharyngée et dorsalgies, rapportées chez > 10 % des patients. De plus, les autres types de douleur fréquemment rapportés étaient : arthralgies, douleur au site d'injection, douleur musculo-squelettique, douleurs osseuses, douleur thoracique et cervicalgie.

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes incluent l'hypotension (42,2 %), l'urticaire (7 %) et le bronchospasme (1 %). Un syndrome de relargage de cytokines a également été signalé chez 32 % des patients. Des réactions anaphylactiques graves se sont produites chez 3,5 % des patients.

Douleur

La douleur survient généralement pendant la première perfusion de dinutuximab bêta et diminue au fil des cycles de traitement. Les patients ont le plus souvent fait état de douleur abdominale, de douleur aux extrémités, de douleur dorsale, de douleur thoracique ou d'arthralgie.

Syndrome de fuite capillaire (SFC)

De façon générale, seuls 10 % des syndromes de fuite capillaire étaient sévères (grade 3-4) et leur fréquence a diminué au fil des cycles de traitement.

Problèmes oculaires

Ils incluent les troubles de l'accommodation visuelle corrigibles par le port de lunettes ainsi que la mydriase (2 %), l'œdème périorbitaire et l'œdème palpébral (3 %), la vision floue (3 %) ou la photophobie (3 %), qui étaient généralement réversibles après l'arrêt du traitement. Des troubles oculaires graves ont également été signalés, dont une ophtalmoplégie et une atrophie optique.

Neuropathie périphérique

Des neuropathies périphériques sensitives et motrices ont été signalées chez un total de 9 % des patients. La plupart des événements étaient de grade 1-2 et ont disparu.

Neurotoxicité centrale

Des cas de neurotoxicité centrale et de neurotoxicité sévère, incluant syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (0,7 %) et convulsions (1,7 %), ont été rapportés.

Profil de sécurité avec et sans IL-2

L'association de Qarziba et de IL-2 augmente le risque de survenue des effets indésirables par rapport à l'utilisation de Qarziba sans IL-2, en particulier pour la fièvre (94 % contre 80 %), le syndrome de fuite capillaire (45 % contre 20 %), la douleur liée au dinutuximab bêta (70 % contre 62 %), l'hypotension (44 % contre 27 %) et la neuropathie périphérique (9 % contre 5 %), respectivement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage sous dinutuximab bêta n'a été signalé.

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés attentivement pour déceler d'éventuels signes ou symptômes d'effets indésirables et selon la clinique/si besoin des soins de support devront être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01FX06

Mécanisme d'action

Le dinutuximab bêta est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 qui réagit spécifiquement avec les groupements carbohydrates du disialoganglioside 2 (GD2), qui est fortement exprimé à la surface des cellules de neuroblastomes.

Effets pharmacodynamiques

Il a été démontré *in vitro* que le dinutuximab bêta pouvait se lier aux lignées cellulaires de neuroblastomes dont on sait qu'elles expriment le GD2 et qu'elles entraînent une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). En présence de cellules effectrices humaines, y compris des cellules nucléées du sang périphérique et granulocytes de donneurs sains humains, le dinutuximab bêta a permis d'induire la lyse de lignées cellulaires de mélanome et de neuroblastome de manière dose-dépendante. De plus, les études *in vivo* ont démontré que le dinutuximab bêta pouvait éliminer les métastases hépatiques dans un modèle de foie syngénique chez la souris.

La neurotoxicité associée au dinutuximab bêta est probablement due à l'induction d'une allodynie mécanique pouvant être provoquée par la réaction du dinutuximab bêta avec l'antigène GD2 situé à la surface des fibres nerveuses périphériques et de la gaine de myéline.

Efficacité clinique

L'efficacité du dinutuximab bêta a été évaluée lors d'un essai contrôlé randomisé comparant l'administration du dinutuximab bêta avec et sans l'IL-2 dans le traitement de première ligne des patients présentant un neuroblastome à haut risque ainsi que dans deux études à bras unique menées sur des patients en rechute/réfractaires.

Patients en rechute/réfractaires

Dans le cadre d'un programme d'utilisation compassionnelle (étude 1), 54 patients ont reçu 10 mg/m²/jour de dinutuximab bêta sous forme de perfusions continues de 10 jours lors d'un cycle de traitement de 5 semaines en même temps que du IL-2 par voie sous-cutanée (6 × 10⁶ UI/m²/jour les jours 1-5 et 8-12 de chaque cycle), suivis d'un traitement à l'isotrétinoïne par voie orale (160 mg/m²/jour pendant 14 jours par cycle). Le même schéma thérapeutique a été utilisé lors d'une étude de phase II (étude 2) à laquelle ont participé 44 patients.

Ces 98 patients souffraient de neuroblastome réfractaire primaire (40) ou de neuroblastome récidivant (49). Neuf autres patients ont ensuite été inclus à l'étude après une première ligne de traitement. La cohorte de patients était composée de 61 garçons et de 37 filles, âgés de 1 à 26 ans (médiane : 5 ans). La plupart avaient été diagnostiqués comme souffrant d'un neuroblastome de stade 4 (selon l'INSS) sans amplification du N-Myc (16 % des patients étaient atteints de tumeurs amplifiées par le N-Myc et l'information était manquante pour 14 % d'entre eux). La plupart des patients dont la maladie était récidivante ont participé à l'étude après leur première rechute. La durée moyenne entre le diagnostic et la première rechute était d'environ 14 mois. Avant l'immunothérapie, le traitement de la maladie incluait de la chimiothérapie intensive suivie par une autogreffe de cellules souches (AGCS), de la radiothérapie et une intervention chirurgicale. Au départ, 72 patients présentaient une maladie observable tandis qu'elle n'était pas détectable chez 26 patients.

Les taux de survie (survie sans événement, survie globale) sont présentés par type de maladie dans le tableau 1. Le taux de réponse global (réponse complète et réponse partielle) chez les patients montrant des signes de maladie avant l'étude était de 36 % (intervalle de confiance à 95 % [25 ; 48]) et était plus favorable chez les patients souffrant de maladie récidivante (41 % [23 ; 57]) que chez les patients souffrant de maladie réfractaire (29 % [15 ; 46]).

Tableau 1 : Taux de survie sans événement et de survie globale chez les patients souffrant de maladie récidivante et réfractaire

		Étude 1 N = 29	Étude 2 N = 19	Étude 1 N = 15	Étude 2 N = 25
		Patients en récidive		Patients réfractaires	
Survie sans événement	1 an	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 ans	31 %	37 %	29 %	56 %
Survie globale	1 an	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 ans	69 %	42 %	70 %	78 %

Patients de première ligne qui ont reçu une autogreffe de cellules souches

Dans l'étude 3, les patients présentant un neuroblastome à haut risque ont participé à l'étude après avoir reçu une chimiothérapie d'induction et obtenu au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches. Les patients dont la maladie progressait ont été exclus. Une dose de 20 mg/m²/jour de dinutuximab bêta a été administrée pendant 5 jours consécutifs, par perfusion intraveineuse de 8 heures pendant un cycle de traitement de 5 semaines, et associée à de l'isotrétinoïne avec ou sans IL-2 en injection sous-cutanée selon les mêmes posologies que dans les études précédentes.

Au total, 370 patients ont été randomisés et ont reçu un traitement. Parmi eux, 64 % étaient de sexe masculin et 36 % de sexe féminin. L'âge médian était de 3 ans (0,6 à 20 ans). 89 % souffraient d'une tumeur de stade 4, selon le classement de l'INSS, et une amplification du N-Myc a été signalée dans 44 % des cas. Le critère d'efficacité principal était un taux de survie sans événement de 3 ans, et le critère secondaire était le taux de survie globale. Les taux de survie sans événement et de survie globale sont présentés dans les tableaux 2 et 3 selon les signes de la maladie au début de l'étude.

Pour les patients ne montrant aucun signe de maladie au début de l'étude, l'association à l'IL-2 n'a pas amélioré les taux de survie sans événement ni de survie globale.

Tableau 2 : Taux de survie sans événement et de survie globale (intervalle de confiance à 95 %) chez les patients ne montrant aucun signe de maladie au début de l'étude (réponse complète au traitement initial)

Efficacité	sans l'IL-2 N = 104			avec l'IL-2 N = 107		
	1 an	2 ans	3 ans	1 an	2 ans	3 ans
Survie sans événement	77 % [67; 84]	67 % [57; 75]	62 % [51; 71]	73 % [63; 80]	70 % [60; 77]	66 % [56; 75]
Survie globale	89 % [81; 94]	78 % [68; 85]	71 % [60; 80]	89 % [81; 93]	78 % [68; 85]	72 % [61; 80]

Tableau 3 : Taux de survie sans événement et de survie globale (intervalle de confiance à 95 %) chez les patients montrant des signes de maladie au début de l'étude (pas de réponse complète au traitement initial)

Efficacité	sans l'IL-2 N = 73			avec l'IL-2 N = 76		
	1 an	2 ans	3 ans	1 an	2 ans	3 ans
Survie sans événement	67 % [55 ; 76]	58 % [45 ; 69]	46 % [33 ; 58]	72 % [60 ; 81]	62 % [49 ; 72]	54 % [41 ; 65]
Survie globale	83 % [72 ; 90]	73 % [61 ; 82]	54 % [40 ; 66]	86 % [75 ; 92]	71 % [58 ; 80]	63 % [50 ; 74]

Immunogénicité

Dans trois études cliniques, l'incidence du développement d'anticorps anti-médicament (AAM) était de 57,1 % (112/196) chez les patients classés comme positifs pour les AAM sur la base d'au moins une réponse en AAM mesurable au cours du traitement. Une activité neutralisante a été observée chez 63,5 % (54/85) des patients positifs pour les AAM dans deux études. Il a été observé une tendance globale à une diminution de la concentration du dinutuximab bêta avec l'augmentation du titre d'anticorps (titre faible, moyen et élevé). Chez 16,8 % des patients (33/196) ayant un titre d'AAM élevé, la diminution de la concentration du dinutuximab bêta a eu un effet sur les réponses pharmacodynamiques. Il n'est pas possible sur la base des données disponibles de déterminer une association quantitative entre le titre d'AAM et l'effet sur l'efficacité.

Il n'a pas été observé de corrélations claires entre la réponse en AAM et certains effets indésirables pertinents.

Du point de vue de l'efficacité et de la sécurité, il n'existe pas de raison d'ajuster ou d'arrêter le traitement sur la base des réponses en AAM mesurées.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Qarziba dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de neuroblastome (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que, pour des raisons éthiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des perfusions de 8 heures (P8h - perfusions de 8 heures pendant 5 jours à la dose de 20 mg/m²/jour) et des perfusions continues (PC - perfusion continue sur 10 jours à la dose de 100 mg/m²) ont été utilisées dans les études du dinutuximab bêta.

Absorption

Le dinutuximab bêta est administré en perfusion intraveineuse. La concentration maximale (moyenne ± ET) à la fin de la perfusion continue était de 11,2 (± 3,3) mg/L. Les autres voies d'administration n'ont pas été étudiées.

Distribution

Les valeurs moyennes (± ET) du volume de distribution estimées à partir de l'analyse de population étaient de 2,04 (± 1,05) L pour le compartiment central et de 2,65 (± 1,01) L pour le compartiment périphérique.

Biotransformation

Le métabolisme du dinutuximab bêta n'a pas été étudié. Le dinutuximab bêta étant une protéine, il est attendu qu'il soit métabolisé en petits peptides et en acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquitaires.

Élimination

La clairance après la perfusion continue était de 0,72 (± 0,24) L/j/m². Le rapport d'accumulation (moyenne ± ET) pour la C_{max} était de 1,13 (± 0,54) après 5 perfusions continues. La demi-vie apparente d'élimination (t_{1/2}) (moyenne ± ET) était de 8,7 (± 2,6) jours. La clairance du dinutuximab bêta augmentait en présence de titres élevés d'anticorps anti-médicament, quelle que soit l'activité neutralisante (voir Immunogénicité à la rubrique 5.1).

Linéarité/non-linéarité

Les variations de la dose de la première perfusion dans l'étude 2 ont montré une augmentation dose-proportionnelle de l'exposition (ASC_{∞}) jusqu'à la dose recommandée de 100 mg/m² par perfusion pendant 10 jours.

Populations particulières

L'âge des patients allait de 1 à 27 ans (médiane : 6 ans). Le poids allait de 9 à 75 kg (médiane : 18,5 kg) et la surface corporelle de 0,44 à 1,94 m² (médiane : 0,75 m²). Un modèle de pharmacocinétique de population bicompartimental avec élimination de premier ordre du compartiment central a été développé en utilisant les données de 224 patients inclus dans quatre études (30 patients recevant des perfusions de 8 heures, 194 patients recevant des perfusions continues). Les valeurs du volume de distribution et de la clairance augmentaient dans les fourchettes avec l'augmentation de la taille. Le poids et le titre d'AAM étaient des covariables pour la clairance, tandis que le poids, l'âge et l'administration concomitante d'IL-2 étaient des covariables pour le volume de distribution.

Âge

Les analyses de pharmacocinétique de population ont montré une exposition comparable au dinutuximab bêta chez les patients de tous les âges étudiés traités à la dose de 100 mg/m².

Sexe

L'analyse de pharmacocinétique de population ayant inclus 89 patientes (40 %) et 135 patients de sexe masculin (60 %) n'a pas montré d'effet cliniquement significatif du sexe sur la pharmacocinétique du dinutuximab bêta.

Groupe ethnique

La population de l'analyse pharmacocinétique étant essentiellement blanche (92,9 %), le groupe ethnique n'a pas été examiné formellement en tant que covariable PK potentielle.

Poids

La posologie en fonction de la surface corporelle confère une exposition uniforme dans toutes les populations.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été mené d'études formelles chez des patients présentant une insuffisance rénale. La fonction rénale n'était pas une covariable significative dans les analyses de pharmacocinétique de population qui incluaient des patients ayant une fonction rénale normale et des patients présentant une insuffisance rénale légère.

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été mené d'études formelles chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Les paramètres pharmacocinétiques étaient comparables chez les sujets ayant un taux d'ALAT > 3 × LSN et chez ceux dont le taux d'ALAT était ≤ 3 × LSN.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale

Le dinutuximab bêta a été administré à de jeunes cobayes mâles et femelles, ainsi qu'à de jeunes singes cynomolgus mâles et femelles, sous forme de doses répétées supérieures à la dose clinique recommandée. Des diminutions du poids du thymus ainsi que des altérations de la moelle osseuse (atrophie affectant les lignées cellulaires précurseurs myéloïdes et érythroïdes) ont été constatés. Les altérations de la moelle osseuse allaient d'une sévérité légère à importante et se sont résorbées après l'arrêt du traitement. Aucun effet sur les fonctions cardio-vasculaires (ECG, pression artérielle) n'a été observé chez les singes.

Autre

Aucune étude non clinique n'a été réalisée afin d'évaluer le potentiel cancérigène, génotoxique ou une possible toxicité sur le développement et la reproduction. Dans les études de toxicité en administration répétée menées sur des cobayes et des singes cynomolgus, aucun effet secondaire sur les organes reproducteurs n'a été observé à des niveaux d'exposition supérieurs aux niveaux cliniques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Saccharose
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

4 ans

Solution diluée (solution pour perfusion)

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée jusqu'à 48 heures à 25 °C (seringue de 50 ml) et jusqu'à 7 jours à 37 °C (poche à perfusion de 250 ml) après conservation au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) pendant 72 heures (voir rubrique 6.6).

Toutefois du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I (6 ml) avec un bouchon en caoutchouc d'halobutyle et un opercule amovible en aluminium, contenant un volume extractible minimum de 4,5 ml de solution à diluer pour perfusion.

Chaque emballage contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution pour perfusion doit être préparée dans des conditions aseptisées. La solution ne doit pas être exposée directement à la lumière du soleil ou à la chaleur.

La dose journalière de Qarziba spécifique au patient est calculée sur la base de la surface corporelle (voir rubrique 4.2).

Qarziba doit être dilué de manière aseptique dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) contenant 1 % d'albumine d'origine humaine (par ex. 5 ml d'albumine d'origine humaine à 20 % pour 100 ml de solution de chlorure de sodium) selon la dose/concentration spécifique au patient.

Pour les perfusions continues, la solution pour perfusion peut être préparée chaque jour ou en quantité suffisante pour une durée allant jusqu'à 5 jours. La dose quotidienne recommandée est de 10 mg/m². La quantité de solution quotidienne devant être administrée par perfusion (dans un cycle de traitement de 10 jours consécutifs) doit être de 48 ml, soit 240 ml pour une dose de 5 jours. Il est recommandé de préparer une solution de 50 ml dans une seringue de 50 ml ou 250 ml dans une poche pour perfusion adaptée à la pompe à perfusion employée, soit un excès de 2 ml (seringue) ou 10 ml (poche pour perfusion) pour permettre des volumes morts dans les systèmes de perfusion.

Pour les perfusions multiples de 8 heures par jour, la dose quotidienne est de 20 mg/m² et la dose calculée doit être diluée dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) contenant 1 % d'albumine d'origine humaine.

La solution pour perfusion doit être administrée par une voie veineuse centrale ou périphérique. Les autres agents co-administrés par voie intraveineuse doivent être administrés par une ligne de perfusion séparée. Le récipient doit être inspecté visuellement à la recherche d'éventuelles particules avant administration. L'utilisation d'un filtre en ligne de 0,22 micromètre est recommandée durant la perfusion.

Pour les perfusions continues, n'importe quel dispositif adapté à une perfusion à un débit de 2 ml par heure peut être utilisé, par ex. : pompes à infusion avec seringue/perfuseurs, pompes à infusion ambulatoires électroniques. Veuillez noter que les pompes élastomériques ne sont pas considérées comme adaptées à une association avec les filtres en ligne.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1191/001

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

Date de première autorisation : 8 mai 2017
Date du dernier renouvellement : 6 janvier 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES
CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
Laupheim, Baden-Wuerttemberg
88471
Allemagne

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Irlande

Patheon Italia S.P.A.
Via Morolense,
5 – 03013 Ferentino
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin de recueillir des données sur la douleur et sa prise en charge, l'effet sur le système nerveux central et périphérique, y compris les troubles visuels, la sécurité à long terme et l'efficacité à long terme, le titulaire de l'AMM est tenu de soumettre les résultats d'une étude basée sur les données issues d'un registre de patients avec un neuroblastome à haut risque.	Présentation des rapports annuels

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Qarziba 4,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion
dinutuximab bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution à diluer contient 4,5 mg de dinutuximab bêta.
Chaque flacon de 4,5 ml contient 20 mg de dinutuximab bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Histidine, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon
20 mg/4,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1191/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Qarziba

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Qarziba 4,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion
dinutuximab bêta
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 mg/4,5 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Qarziba 4,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion dinutuximab bêta

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Qarziba et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Qarziba
3. Comment utiliser Qarziba
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Qarziba
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Qarziba et dans quel cas est-il utilisé

Qarziba contient du dinutuximab bêta, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ». Ce sont des protéines spécifiquement conçues pour reconnaître et se lier à d'autres protéines uniques du corps. Le dinutuximab bêta se lie aux molécules connues sous le nom de disialoganglioside 2 (GD2), présentes dans les cellules cancéreuses. Il active alors le système immunitaire du corps afin qu'il attaque les cellules cancéreuses.

Qarziba est **utilisé dans le traitement du neuroblastome** avec risque élevé de récurrence après une série de traitements, parmi lesquels la greffe de cellules souches afin de reconstruire le système immunitaire. Il est également utilisé dans le traitement du neuroblastome récidivant ou ne pouvant être complètement traité par les traitements précédents.

Avant le traitement du neuroblastome récidivant, votre médecin traitant devra stabiliser toute maladie progressant de manière active par d'autres mesures adéquates.

Votre médecin décidera aussi si la co-administration d'un second médicament, l'interleukine-2, est nécessaire pour le traitement de votre cancer.

Le neuroblastome est un type de cancer qui se développe à partir de cellules nerveuses anormales dans le corps, particulièrement dans les glandes situées au-dessus des reins. Il s'agit d'une des formes de cancer les plus courantes chez les enfants en bas âge.

Qarziba est utilisé chez les patients âgés de 12 mois et plus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Qarziba

Ne prenez jamais Qarziba si vous

- êtes **allergique** au dinutuximab bêta ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- souffrez d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique grave ou aiguë de grades 3 ou 4 Cette maladie est une réaction par laquelle les **cellules d'un tissu greffé attaquent les cellules du receveur**.

Avertissements et précautions

Avant de recevoir Qarziba, vous devrez passer des tests sanguins afin de vérifier l'état de vos fonctions hépatique, pulmonaire, rénale et de la moelle osseuse.

Vous remarquerez peut-être les réactions suivantes la première fois que vous recevrez Qarziba et pendant le traitement :

- **Douleur**
La douleur fait partie des effets indésirables les plus fréquents de Qarziba. Elle survient généralement au début de la perfusion. Par conséquent, votre médecin vous donnera un traitement approprié contre la douleur dès 3 jours avant l'administration de Qarziba et pendant le traitement.
- **Réactions allergiques ou autres réactions liées à la perfusion**
Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous observez une quelconque réaction pendant ou après la perfusion, telle que :
 - fièvre, frissons et/ou tension artérielle basse
 - difficultés à respirer
 - éruption cutanée, urticaire.Vous recevrez un traitement approprié destiné à prévenir ces réactions et vous serez étroitement surveillé pour déceler l'apparition éventuelle de ces symptômes durant la perfusion de Qarziba.
- **Écoulements en provenance de petits vaisseaux sanguins (syndrome de fuite capillaire)**
L'écoulement de certains composants sanguins par les parois des petits vaisseaux sanguins peut entraîner des gonflements rapides au niveau des bras, des jambes et d'autres parties du corps. Une chute rapide de la tension artérielle, des étourdissements et des difficultés respiratoires sont des signes supplémentaires.
- **Problèmes oculaires**
Vous pourriez observer des changements au niveau de votre vue.
- **Problèmes au niveau des nerfs**
Vous pourriez remarquer un certain engourdissement, des picotements ou des brûlures au niveau des mains, des pieds, des jambes ou des bras, une perte de sensibilité ou une faiblesse motrice.
- **Problèmes au niveau de la moelle épinière et du cerveau (système nerveux central, SNC)**
Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez des symptômes touchant le SNC, par exemple : déficit neurologique important prolongé sans raison apparente, tel que faiblesse musculaire ou perte de force musculaire dans les jambes (ou les bras), ou problèmes de mobilité ou sensations inhabituelles et engourdissement, maux de tête soudains ou persistants, ou perte progressive de la mémoire et des capacités cognitives, modifications subtiles de la personnalité, difficultés de concentration, léthargie et diminution progressive de la conscience.

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un de ces symptômes.

Votre médecin pourra décider d'arrêter votre traitement si vous présentez l'un des problèmes mentionnés ci-dessus. Dans certains cas, votre traitement pourra être repris après une interruption ou à une vitesse de perfusion plus lente, mais il pourra parfois être nécessaire de l'arrêter définitivement. Votre médecin vous prescrira une prise de sang et éventuellement des tests oculaires pendant le traitement.

Enfants

Ce médicament ne doit pas être prescrit aux enfants de moins de 12 mois, car il n'a pas été suffisamment testé dans cette catégorie d'âge.

Autres médicaments et Qarziba

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas **de médicaments supprimeurs du système immunitaire** dans les 2 semaines avant la première dose de Qarziba et jusqu'à 1 semaine après le dernier cycle de traitement, sauf s'ils ont été prescrits par votre médecin. Parmi les médicaments supprimeurs du système immunitaire, on retrouve, par exemple, les médicaments de type « corticoïdes » utilisés pour réduire l'inflammation ou prévenir le rejet lors d'une transplantation d'organe.

Éviter de vous faire **vacciner** durant le traitement par Qarziba et dans les 10 semaines suivantes.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Qarziba si vous êtes en âge d'avoir des enfants. Il est recommandé d'utiliser un moyen de contraception pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par Qarziba. N'utilisez Qarziba que si votre médecin estime que les bénéfices sont supérieurs aux risques pour le fœtus.

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par Qarziba et dans les 6 mois suivant la dernière dose. À ce jour, on ne sait pas si le Qarziba est présent dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Qarziba a de nombreux effets secondaires, qui affecteront votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Veuillez ne pas conduire de véhicule ni utiliser de machines si vos capacités de concentration et de réaction sont altérées.

3. Comment utiliser Qarziba

Le traitement vous sera administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux. Il vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier (ère) en milieu hospitalier. Il sera administré dans l'une de vos veines (perfusion intraveineuse) généralement à l'aide de tubes spéciaux (cathéters) et d'une pompe. Lors de la perfusion et par la suite, vous serez surveillés fréquemment afin de déceler d'éventuels effets indésirables liés à la perfusion.

Qarziba vous sera administré au cours de cinq cycles de traitement de 35 jours et la perfusion durera de 5 à 10 jours au début de chaque cycle. La dose recommandée est de **100 mg** de dinutuximab bêta **par mètre carré de surface corporelle et par cycle de traitement**. Votre médecin calculera votre surface corporelle à partir de votre taille et de votre poids.

Si votre médecin envisage la co-administration d'interleukine-2, celle-ci sera administrée deux fois, par injection sous-cutanée, à raison de 5 jours consécutifs à chaque fois (avant et pendant le traitement par Qarziba).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez l'un des effets suivants, **signalez-le immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère** :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10) :

- un gonflement rapide au niveau des bras, des jambes ou d'autres parties du corps, une chute rapide de la tension artérielle, des étourdissements et des difficultés respiratoires (syndrome de fuite capillaire)
- des douleurs au niveau de l'estomac, de la gorge, de la poitrine, du visage, des mains, des pieds, des jambes, des bras, du dos, du cou, des articulations ou des muscles
- des réactions allergiques ou un syndrome de relargage de cytokines accompagnés de symptômes tels que des gonflements du visage ou de la gorge, des difficultés à respirer, des étourdissements, de l'urticaire, un rythme cardiaque élevé ou des palpitations, une tension artérielle basse, des éruptions cutanées, de la fièvre ou des nausées

Autres effets indésirables et fréquence :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- fièvre, frissons
- vomissement, diarrhée, constipation
- inflammation de la bouche et des lèvres (stomatite)
- toux
- démangeaisons, éruptions cutanées
- tension artérielle basse, rythme cardiaque élevé
- hypoxie
- gonflement des tissus (au niveau du visage, des lèvres, autour des yeux, dans les membres inférieurs)
- prise de poids
- infection, en particulier associée au cathéter par lequel le médicament est administré
- maux de tête
- pupilles dilatées ou réactions anormales au niveau des pupilles
- résultats de prise de sang ou de tests urinaires anormaux (globules et autres composants, fonctions hépatique et rénale)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10) :

- infection engageant le pronostic vital (septicémie)
- convulsions
- agitation, anxiété
- troubles nerveux au niveau des bras et/ou des jambes (accompagnés de sensations anormales ou de faiblesse), étourdissements, tremblements, spasmes musculaires
- paralysie des muscles oculaires, vision floue, sensibilité à la lumière, gonflement de la rétine
- tension artérielle élevée
- insuffisance cardiaque, liquide autour du cœur
- insuffisance respiratoire, liquide dans les poumons
- rétrécissement soudain des voies respiratoires (bronchospasme, laryngospasme), respiration rapide
- perte d'appétit, nausées, distension abdominale, accumulation de liquide dans la cavité abdominale

- réactions au site d'injection, problèmes de peau tels que rougeurs, sécheresses, eczéma, transpiration excessive, réaction à la lumière
- impossibilité d'uriner ou volume d'urine évacué réduit
- perte de poids, perte de fluides (déshydratation)

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100) :

- choc lié à la diminution du volume des fluides corporels
- formation de caillots sanguins dans les petits vaisseaux sanguins (coagulation intravasculaire disséminée)
- une forme d'allergie (maladie sérique) accompagnée de fièvre, d'éruptions cutanées et d'une inflammation au niveau des articulations
- une affection du cerveau caractérisée par des maux de tête, une confusion, des crises d'épilepsie et la perte de la vue (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)
- inflammation des intestins, atteinte hépatique
- insuffisance rénale
- une affection résultant de l'obstruction de petites veines situées dans le foie (maladie veino-occlusive)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Qarziba

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après la mention « EX P ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une fois ouvert, Qarziba est destiné à un usage immédiat

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Qarziba

- Le principe actif est le dinutuximab bêta.
1 ml de solution à diluer contient 4,5 mg de dinutuximab bêta. Chaque flacon contient 20 mg de dinutuximab bêta dans 4,5 ml.
- Les autres composants sont l'histidine, le saccharose, le polysorbate 20, l'eau pour préparations injectables et l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Comment se présente Qarziba et contenu de l'emballage extérieur

Qarziba est un liquide incolore à légèrement jaune présenté dans un flacon transparent muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule en aluminium.
Chaque emballage contient un flacon.

- **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Pays-Bas

- **Fabricant**

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Irlande

Patheon Italia S.P.A.
Via Morolense,
5 – 03013 Ferentino
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

L'utilisation de Qarziba est strictement réservée au milieu hospitalier. Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux. Il doit être administré par un professionnel de la santé capable de prendre en charge les réactions allergiques graves, y compris les anaphylaxies, dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible.

Posologie

Le traitement par Dinutuximab beta consiste en cinq cycles consécutifs, chaque cycle comprend 35 jours. La dose individuelle est déterminée sur la base de la surface corporelle pour un total de 100 mg/m² par cycle.

Il peut être administré de deux manières :

- au moyen d'une perfusion continue durant les 10 premiers jours de chaque cycle (240 heures au total) à une dose de 10 mg/m² par jour
- ou par 5 perfusions quotidiennes de 20 mg/m² administrées sur une durée de 8 heures durant les 5 premiers jours de chaque cycle

Si l'IL-2 est associée au dinutuximab bêta, elle devra être administrée deux fois par injection sous-cutanée, à raison de 5 jours consécutifs à chaque fois. Le premier traitement de 5 jours doit commencer 7 jours avant la première perfusion de dinutuximab bêta. Le deuxième traitement de 5 jours doit débuter en même temps que la perfusion de dinutuximab bêta (les jours 1 à 5 de chaque cycle). L'IL-2 doit être administrée à raison de 6×10⁶ UI/m²/jour, soit une dose totale de 60×10⁶ UI/m²/cycle.

Préparation de la perfusion

La solution pour perfusion doit être préparée dans des conditions aseptisées. La solution ne doit pas être exposée directement à la lumière du soleil ou à la chaleur.

La dose journalière de Qarziba spécifique au patient est calculée sur la base de la surface corporelle. Qarziba doit être dilué de manière aseptique dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) contenant 1 % d'albumine d'origine humaine (par ex.: 5 ml d'albumine d'origine humaine à 20 % pour 100 ml de solution de chlorure de sodium) selon la dose/concentration spécifique au patient.

- Pour les perfusions continues, la solution pour perfusion peut être préparée chaque jour ou en quantité suffisante pour jusqu'à 5 jours. La dose quotidienne recommandée est de 10 mg/m². La quantité de solution quotidienne devant être administrée par perfusion (dans un cycle de traitement de 10 jours consécutifs) doit être de 48 ml, soit 240 ml pour une dose de 5 jours. Il est recommandé de préparer une solution de 50 ml dans une seringue de 50 ml ou 250 ml dans une poche pour perfusion adaptée à la pompe à perfusion employée, soit un excès de 2 ml (seringue) ou 10 ml (poche pour perfusion) pour permettre des volumes morts dans les systèmes de perfusion.
- Pour les perfusions multiples, la dose quotidienne est de 20 mg/m² et la dose calculée doit être diluée dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) contenant 1 % d'albumine d'origine humaine.

Administration de la perfusion

La solution pour perfusion doit être administrée par une voie veineuse centrale ou périphérique. Les autres agents co-administrés par voie intraveineuse doivent être administrés par une ligne de perfusion séparée. Le récipient doit être inspecté visuellement à la recherche d'éventuelles particules avant administration. L'utilisation d'un filtre en ligne de 0,22 micromètre est recommandée durant la perfusion.

Pour les perfusions continues, n'importe quel dispositif adapté à une perfusion à un débit de 2 ml par heure peut être utilisé, par ex. : pompes à infusion avec seringue/perfuseurs, pompes à infusion ambulatoires électroniques. Veuillez noter que les pompes élastomériques ne sont pas considérées comme adaptées à une association avec les filtres en ligne.

Conservation de la solution après dilution

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée jusqu'à 48 heures à 25 °C (seringue de 50 ml) et jusqu'à 7 jours à 37 °C (poche à perfusion de 250 ml) après conservation au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) pendant 72 heures.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Élimination

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