

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

POTELIGEO 4 mg/mL solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 20 mg de mogamulizumab dans 5 mL, correspondant à 4 mg/mL.

Le mogamulizumab est produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution incolore limpide à légèrement opalescente.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

POTELIGEO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans les traitements anticancéreux et ne doit être administré que par des professionnels de santé dans un environnement disposant d'un équipement de réanimation.

#### Posologie

La dose recommandée est de 1 mg/kg de mogamulizumab, administrée en perfusion intraveineuse d'au moins 60 minutes. Les perfusions sont administrées une fois par semaine les jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours, suivies de perfusions toutes les deux semaines les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours suivant jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

POTELIGEO doit être administré dans les deux jours suivant le jour planifié. En cas d'omission d'une dose pendant plus de 2 jours, la dose suivante doit être administrée dès que possible et le schéma d'administration doit ensuite être repris selon le nouveau calendrier.

Une prémédication par antipyrétique et antihistaminique est recommandée pour la première perfusion de POTELIGEO. En cas de réaction à la perfusion, une prémédication doit être administrée pour les perfusions suivantes de POTELIGEO.

#### Modification posologique

##### *Réactions cutanées*

Des patients recevant le mogamulizumab ont présenté une éruption médicamenteuse, dont certains cas ont été sévères et/ou graves.

- En cas d'éruption cutanée (liée au médicament) d'intensité de grade 2 ou 3 (modérée ou sévère), le traitement par le mogamulizumab doit être interrompu et l'éruption doit être traitée de façon appropriée jusqu'à une amélioration au grade  $\leq 1$  (intensité légère) ; à ce moment-là, le

- traitement par le mogamulizumab peut être repris.
- Le traitement par POTELIGEO doit être arrêté définitivement en cas d'éruption engageant le pronostic vital (grade 4) (voir rubrique 4.4).

#### *Réactions liées à la perfusion*

- La perfusion de POTELIGEO doit être interrompue temporairement en cas de réactions liées à la perfusion légères à sévères (grades 1 à 3) et un traitement symptomatique doit être administré. Le débit de perfusion doit être diminué d'au moins 50 % lors de la reprise de la perfusion après la résolution des symptômes. En cas de réapparition de la réaction, l'arrêt de la perfusion doit être envisagé (voir rubrique 4.4).
- Le traitement par POTELIGEO doit être arrêté définitivement en cas de réaction liée à la perfusion engageant le pronostic vital (grade 4) (voir rubrique 4.4).

#### Populations particulières

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de POTELIGEO chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). POTELIGEO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse. POTELIGEO ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse d'au moins 60 minutes. Voir les recommandations ci-dessus en cas de réaction liée à la perfusion.

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.

### **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.

#### Réactions cutanées

Des patients recevant le mogamulizumab ont présenté une éruption médicamenteuse, dont certains cas ont été sévères et/ou graves.

Lorsque le mogamulizumab a été administré à des patients présentant des lymphomes T autres que le MF ou le SS, des réactions cutanées graves, incluant syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportées chez moins de 1 % des patients pendant les études cliniques et ont également été notifiées depuis la commercialisation ; certains de ces cas ont été d'issue fatale. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes ou symptômes

évocateurs d'un SSJ ou d'une NET. En cas d'apparition de ces signes ou symptômes, le traitement par POTELIGEO doit être interrompu et ne doit être repris que si la possibilité de SSJ ou de NET est exclue et que la réaction cutanée a régressé au grade  $\leq 1$ . En cas de survenue d'un SSJ ou d'une NET, un traitement médical approprié doit être administré. Voir la rubrique 4.2 pour des informations concernant les modifications posologiques.

#### Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion (RLP) aiguës ont été observées chez des patients traités par le mogamulizumab. Les RLP généralement étaient d'intensité légère à modérée, bien que quelques cas de réactions sévère (grade 3) aient été rapportés. La majorité des RLP sont survenues pendant ou peu après la première perfusion (toutes dans les 24 heures suivant l'administration) et l'incidence a diminué au cours des perfusions ultérieures.

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après la perfusion. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, l'administration de mogamulizumab doit être arrêtée immédiatement et définitivement et un traitement médical approprié doit être administré.

En cas de survenue d'une RLP, la perfusion doit être interrompue et une prise en charge médicale appropriée doit être mise en place.

La perfusion peut être reprise à un débit plus lent après la résolution des symptômes. Voir la rubrique 4.2 pour des informations concernant la prémédication et les modifications posologiques.

#### Infections

Les patients atteints de MF ou de SS traités par le mogamulizumab ont un risque accru d'infection grave et/ou de réactivation virale. L'association de mogamulizumab et d'immunomodulateurs systémiques ou d'autres traitements autorisés du MF ou du SS n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée, en particulier du fait du risque d'infections sévères chez les patients traités par le mogamulizumab. Des dermocorticoïdes ou des corticoïdes systémiques à faible dose peuvent être utilisés pendant le traitement par le mogamulizumab ; cependant, le risque d'infection grave et/ou de réactivation virale peut être majoré en cas d'administration concomitante avec des agents immunosuppresseurs systémiques. Les patients doivent être surveillés pour détecter des signes et symptômes et traités rapidement.

Un dépistage de l'hépatite B doit être réalisé avant l'instauration du traitement par le mogamulizumab. Pour les patients ayant un résultat positif pour une infection en cours ou antérieure par le virus de l'hépatite B, la consultation d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite B est recommandée afin d'obtenir un conseil à propos des mesures appropriées pour prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B.

#### Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique après le traitement par le mogamulizumab

Des complications, incluant des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvH) sévère, ont été rapportés chez des patients présentant des lymphomes T autres que le MF ou le SS qui avaient reçu une GCSH allogénique après le traitement par le mogamulizumab.

Il a été observé un risque plus élevé de complications de la greffe si le mogamulizumab est administré dans un court délai (environ 50 jours) avant la GCSH. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes précoces de complications de la greffe.

La sécurité du traitement par le mogamulizumab après une GCSH autologue ou allogénique n'a pas été étudiée.

#### Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été observé chez des patients recevant le mogamulizumab. Le SLT a été observé le plus fréquemment au cours du premier mois de traitement. Les patients présentant une tumeur en croissance rapide et une charge tumorale élevée ont un risque de SLT. L'équilibre électrolytique, l'hydratation et la fonction rénale doivent être étroitement surveillés par des

examens cliniques et des analyses biologiques appropriés, en particulier pendant le premier mois de traitement, et les patients doivent être traités conformément à la meilleure pratique clinique. La prise en charge du SLT peut comprendre une hydratation intensive, la correction des anomalies électrolytiques, un traitement hypo-uricémiant et des soins de support.

#### Affections cardiaques

Un cas d'infarctus du myocarde aigu a été observé chez un patient de l'étude clinique présentant un MF/SS traité par le mogamulizumab. Des cas de cardiomyopathie d'effort (un cas) et d'infarctus du myocarde aigu (un cas) ont été rapportés chez des patients de l'étude clinique présentant d'autres types de lymphomes T. Les patients avaient des antécédents médicaux comprenant différents facteurs de risque. Les patients ayant des facteurs de risque de cardiopathie doivent être surveillés et des précautions appropriées doivent être prises.

#### Transformation en lymphome à grandes cellules (LGC)

Les données chez les patients présentant une transformation en LGC sont limitées.

#### Autres

Le mogamulizumab ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, en perfusion intraveineuse rapide ou en bolus intraveineux.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, 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 n'a été réalisée.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par POTELIGEO et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement.

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du mogamulizumab chez la femme enceinte. Bien que le mogamulizumab traverse la barrière placentaire chez le singe cynomolgus, à l'exception de l'effet pharmacologique sur les fœtus, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du mogamulizumab pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si le mogamulizumab est excrété dans le lait maternel. Chez l'humain, les IgG sont excrétées dans le lait maternel pendant les quelques jours suivant l'accouchement, avec une diminution à de faibles concentrations peu après ; par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, POTELIGEO peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de besoin clinique.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet du mogamulizumab sur la fertilité humaine. Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques chez l'animal pour évaluer l'effet du mogamulizumab sur la fertilité. Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles et femelles dans les études de toxicologie en administration répétée chez le singe cynomolgus (voir rubrique 5.3).

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

Le mogamulizumab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des

machines. Une fatigue peut survenir après l'administration de mogamulizumab (voir rubrique 4.8).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient : pneumonie, pyrexie, réaction liée à la perfusion et cellulite.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une réaction liée à la perfusion et un rash (éruption médicamenteuse) ; dans la plupart des cas, ces effets indésirables ont été non graves et de grade 1 ou 2.

Les effets indésirables sévères étaient une insuffisance respiratoire de grade 4 (1,1 %) et ceux de grade 5 étaient une polymyosite et un sepsis (0,5 % chacun).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables survenus chez les patients recevant POTELIGEO (N = 184)**

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie
Affections endocriniennes	Fréquent	Hypothyroïdie
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Constipation, diarrhée, nausées, stomatite
	Fréquent	Vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, œdème périphérique, pyrexie
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite aiguë, hépatite
Infections et infestations	Très fréquent	Infections <sup>a</sup>
	Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent	Réaction liée à la perfusion
Investigations	Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, diminution du taux de lymphocytes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption médicamenteuse (incluant rash cutané)

<sup>a</sup> Folliculite, cellulite, candidose, pneumonie, sepsis, infection cutanée, otite externe, zona, infection cutanée à staphylocoque, infection urinaire, herpès et infection à cytomégalovirus.

##### Description de certains effets indésirables

###### *Réactions cutanées*

Des patients recevant POTELIGEO ont présenté une éruption médicamenteuse, dont certains cas ont été sévères et/ou graves. La majorité des réactions cutanées liées au traitement étaient de grade 1 ou 2, une éruption médicamenteuse de grade  $\geq 3$  étant survenue chez 4,3 % des patients. Il n'a pas été

identifié de tendance à une latence jusqu'à l'apparition de l'événement pour les éruptions médicamenteuses et les rashes ; des événements d'apparition précoce ou tardive sont survenus.

#### *Réactions liées à la perfusion*

Des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 33 % des patients traités par POTELIGEO. Dans la majorité des cas, elles étaient de grade 1 ou 2 et sont survenues pendant ou peu après la première perfusion. Des réactions sévères (grade 3) ont été observées chez 4 % des patients.

L'incidence de réactions liées à la perfusion était plus élevée après la première perfusion (28,8 % des patients) et a diminué à  $\leq 3,8$  % des patients après deux perfusions ou plus.

La perfusion a été interrompue chez environ 6 % des patients, dans la plupart des cas (environ 90 %) au cours du premier cycle de traitement par le mogamulizumab.

Le traitement a été arrêté en raison de réactions liées à la perfusion chez moins de 1 % des patients recevant le mogamulizumab dans l'étude clinique 0761-010.

#### *Infections graves*

Les patients présentant un MF ou un SS ont un risque accru d'infections graves en raison de la rupture de l'intégrité cutanée due aux lésions cutanées ainsi que des effets immunosuppresseurs de la maladie extra-cutanée et le traitement par le mogamulizumab peut augmenter ce risque. Des infections graves, incluant sepsis, pneumonie et infections cutanées, ont été observées chez 14,3 % des patients recevant le mogamulizumab. Le délai jusqu'à l'apparition de l'événement après la première dose était très variable. L'infection s'est résolue chez la majorité des patients. Dans l'étude clinique (0761-010), deux cas d'insuffisance respiratoire d'issue fatale ont été rapportés chez des patients présentant une pneumonie sévère survenue plus de 9 mois après le début du traitement par le mogamulizumab.

#### *Immunogénicité*

Au cours des études cliniques portant sur l'utilisation de POTELIGEO chez les patients atteints de leucémie-lymphome T de l'adulte ou de lymphome cutané à cellules T, environ 14 % des patients (44 sur 313 patients évaluables) ont été testés positifs pour les anticorps anti-mogamulizumab après la perfusion de POTELIGEO. Aucun patient n'a présenté une réponse positive aux anticorps neutralisants.

#### Sécurité après la dernière dose

Sur les 320 patients exposés au mogamulizumab dans l'étude clinique 0761-010, 21 (6,6%) ont présenté au moins un effet indésirable grave (EIG) qui est survenu dans les 90 jours suivant la dernière administration du médicament expérimental.

Parmi ceux-ci, les EIG rapportés chez plus d'un patient étaient codés dans la SOC Infections et infestations (7 patients [2,2 %]), Troubles généraux et anomalies au site d'administration (5 patients [1,6 %]), Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (4 patients [1,3 %]), Affections musculo-squelettiques et systémiques (3 patients [0,9 %]), Affections hépatobiliaires (2 patients [0,6 %]) et Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (2 patients [0,6 %]). Pour toutes les autres SOC, les EIG étaient rapportés chez un patient (0,3 %).

Le profil de sécurité observé dans les 90 jours suivant la dernière dose de mogamulizumab concorde avec celui observé pendant la période de traitement de l'étude.

#### *Sujets âgés*

Le profil de sécurité chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) concordait généralement avec celui observé chez les patients adultes moins âgés, à l'exception des réactions cutanées et des réactions liées à la perfusion, qui étaient rapportées plus souvent chez les patients âgés.

#### 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

Il n'existe pas d'informations concernant un surdosage de mogamulizumab. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement observé avec une surveillance des signes vitaux (pendant au moins une heure) et un traitement de soutien doit être administré si nécessaire.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01FX09

#### Mécanisme d'action

Le mogamulizumab est une immunoglobuline IgG1 de type kappa humanisée défucosylée qui se lie sélectivement au CCR4, un récepteur des chimiokines CC couplé à une protéine G, qui est impliqué dans la migration des lymphocytes vers différents organes, dont la peau, ce qui entraîne une déplétion des cellules cibles. Le récepteur CCR4 est exprimé à la surface de certaines cellules tumorales, y compris dans les néoplasies malignes à cellules T telles que le MF et le SS dans lesquels l'expression de CCR4 est inhérente.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du mogamulizumab dans le traitement des patients présentant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) a été établie dans une étude clinique de phase III multicentrique en ouvert, (0761-010) menée chez 372 patients adultes randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement par le mogamulizumab ou le vorinostat. Chaque bras comprenait 186 patients. La perfusion de mogamulizumab était administrée à la dose de 1 mg/kg une fois par semaine pendant le premier cycle de 28 jours (les jours 1, 8, 15 et 22), et les jours 1 et 15 des cycles de 28 jours suivants. Le vorinostat était administré à la dose initiale de 400 mg par voie orale une fois par jour à partir du jour 1 pendant des cycles de 28 jours. Les patients du groupe vorinostat présentant une progression de la maladie ou des toxicités inacceptables étaient autorisés à permuter pour recevoir le traitement par le mogamulizumab. À la date de gel des données de décembre 2016, les patients ayant permuté avaient reçu le traitement par le mogamulizumab pendant une durée allant jusqu'à 46 mois. Le traitement par le mogamulizumab était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients présentant des maladies auto-immunes actives, des métastases du système nerveux central et des pathologies nécessitant des corticoïdes systémiques ou d'autres médicaments immunosuppresseurs, ou une infection active nécessitant un traitement, incluant infection par le VIH ou hépatite B ou C, étaient exclus de l'étude. Les patients ayant un indice de performance ECOG  $\geq 2$  étaient également exclus. Lors de l'inclusion dans l'étude, 38 % des patients présentaient une maladie de stade IB-II, 10 % de stade III et 52 % de stade IV. Les patients étaient inclus dans l'étude quel que soit le niveau initial d'expression de CCR4 dans les échantillons de biopsie cutanée.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur en utilisant un critère de réponse composite global prenant en compte tous les compartiments éventuellement touchés par la maladie (peau, sang, ganglions lymphatiques et viscères). La réponse dans la peau et le sang était évaluée toutes les 4 semaines. La réponse dans les ganglions lymphatiques et les viscères était évaluée à la semaine 4, puis toutes les 8 semaines pendant la première année et toutes les 16 semaines ensuite.

Tous les patients des groupes mogamulizumab et vorinostat avaient un diagnostic de mycosis fongoïde (MF) (56,5 % et 53,2 % respectivement) ou de syndrome de Sézary (43,5 % et 46,8 % respectivement) confirmé par l'histologie et avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur. Les traitements systémiques antérieurs les plus fréquents reçus par les patients en Europe étaient : bexarotène (70 %), interféron (59 %), méthotrexate (49 %), photophérèse extracorporelle (PEC) (31 %) et



gemcitabine/protocoles à base de gemcitabine (28 %).

La durée médiane d'exposition au mogamulizumab était de 5,6 mois (plage : < 1 à 45,3 mois) ; 56 % des patients ont reçu le mogamulizumab pendant au moins 6 cycles et 25 % des patients pendant au moins 12 cycles.

L'âge médian des patients était de 64 ans au moment de la sélection (plage, 25 à 101 ans), 49,5 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 58,1 % étaient des hommes.

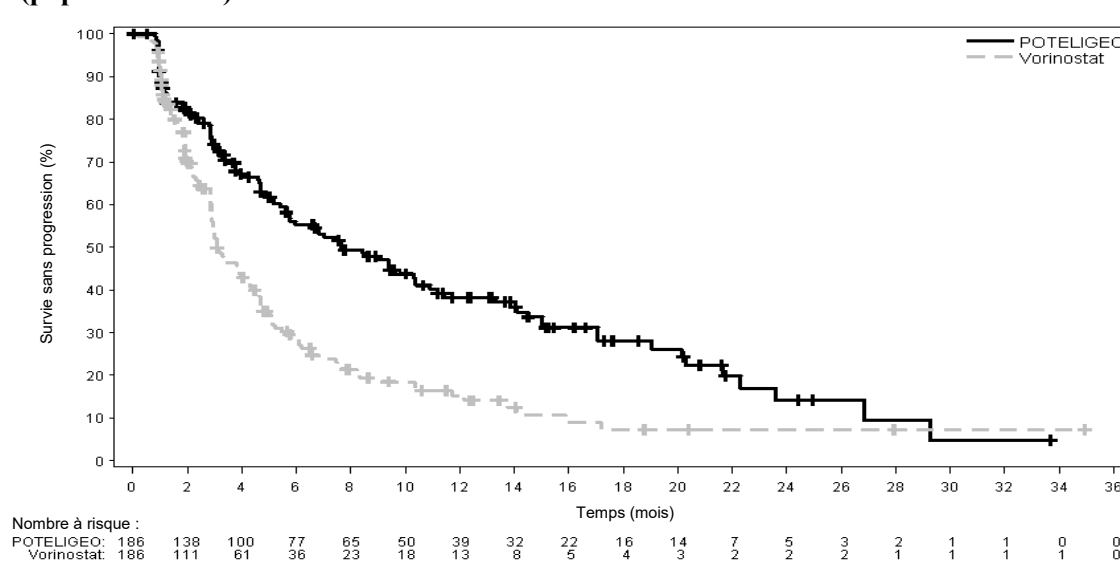
L'expression de CCR4 a été évaluée rétrospectivement par immunohistochimie dans les échantillons de biopsies cutanées réalisées avant le traitement (fixés par le formol et inclus en paraffine). Dans le groupe mogamulizumab, les valeurs d'expression de CCR4 avant le traitement étaient disponibles chez 75 % des patients (N = 140) ; le récepteur CCR4 était détecté sur  $\geq 1$  % des lymphocytes chez 100 % des patients et sur  $\geq 10$  % des lymphocytes cutanés chez 134/140 patients (96 %).

Chez les patients randomisés dans le groupe vorinostat, 136 patients (73,1 %) ont permuté pour recevoir le mogamulizumab pendant l'étude. Les raisons de la permutation dans le groupe mogamulizumab étaient la progression de la maladie (109 patients) et l'intolérance du traitement (27 patients). À la date de gel des données de décembre 2016, le nombre de perfusions de mogamulizumab administrées chez les patients ayant permuté allait de 1 à 94 (jusqu'à 46 mois de traitement).

Aux mois 6, 12, 18 et 24 suivant le début du traitement randomisé, les pourcentages de patients en vie sans progression de la maladie étaient plus élevés dans le groupe mogamulizumab (55,3 %, 38,3 %, 28,0 % et 14,1 % respectivement) que dans le groupe vorinostat (28,8 %, 15,3 %, 7,2 % et 7,2 % respectivement). La SSP médiane était de 7,70 mois dans le groupe mogamulizumab (IC à 95 % : 5,67 ; 10,33) et de 3,10 mois (IC à 95 % : 2,87 ; 4,07) dans le groupe vorinostat, avec le risque relatif en résultant de 0,53 (IC à 95 % : 0,41 ; 0,69),  $p < 0,0001$  (test du log-rank bilatéral stratifié).

La figure 1 présente la courbe de Kaplan-Meier de la SSP.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par les investigateurs (population ITT)**



Les principaux critères secondaires étaient le taux de réponse globale (TRG), le TRG après la permutation, la durée de la réponse (DR) et les variations par rapport aux valeurs initiales des scores des domaines symptômes et fonction du questionnaire *Skindex-29* et des domaines bien-être physique et fonctionnel du questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G).

La réponse globale était rapportée sous forme de score composite à partir des mesures dans chaque

compartiment et pour être confirmée, une réponse devait être démontrée lors de deux bilans tumoraux successifs (à intervalle d'au moins 8 semaines pendant la première année et à intervalle de 16 semaines ensuite). Les patients étaient inclus dans l'analyse pour un compartiment spécifique s'ils présentaient un envahissement tumoral dans ce compartiment lors de l'inclusion ou si une évaluation de la réponse pour ce compartiment après l'inclusion était disponible.

Le tableau 2 présente une synthèse du TRG et de la DR et de la réponse par compartiment. L'étude a montré des améliorations statistiquement significatives du TRG et de la réponse par compartiment dans le sang, la peau et les ganglions lymphatiques par rapport au vorinostat. La réponse dans les viscères n'a pas pu être évaluée en raison des données d'efficacité limitées chez les patients présentant une atteinte viscérale ; le rapport bénéfice-risque du mogamulizumab chez les patients présentant des métastases viscérales est actuellement indéterminé du fait du manque de données.

**Tableau 2 : Réponse pendant la période de traitement randomisé dans l'étude clinique 0761-010 (population en intention de traiter)**

	<b>Mogamulizumab N = 186</b>	<b>Vorinostat N = 186</b>
<b>Taux de réponse globale (RC + RP confirmées, %)</b>	28,0	4,8
IC à 95 %	(21,6 ; 35,0)	(2,2 ; 9,0)
Valeur P <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Durée de la réponse (mois)</b>		
Médiane (IC à 95 %)	14,1 (9,4 ; 19,2)	9,13 (4,7 ; -)
<b>Réponse par compartiment</b>		
<b>Sang</b>	n = 124	n = 125
Taux de réponse (RC + RP confirmées, %)	66,9	18,4
IC à 95 %	(57,9 ; 75,1)	(12,0 ; 26,3)
Valeur P <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Peau</b>	n = 186	n = 186
Taux de réponse globale (RC + RP confirmées, %)	41,9	15,6
IC à 95 %	(34,8 ; 49,4)	(10,7 ; 21,6)
Valeur P <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Ganglions</b>	n = 136	n = 133
Taux de réponse globale (RC + RP confirmées, %)	15,4	3,8
IC à 95 %	(9,8 ; 22,6)	(1,2 ; 8,6)
Valeur P <sup>a</sup>	0,0008	
<b>Viscères</b>	n = 6	n = 4
Taux de réponse globale (RC + RP confirmées, %)	0	0
IC à 95 %	(0,0 ; 45,9)	(0,0 ; 60,2)

Remarque : le taux de réponse globale est basé sur le score de réponse composite globale.

<sup>a</sup> Valeur P calculée à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel avec ajustement pour le type de maladie, le stade de la maladie et la région.

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

Le traitement par le mogamulizumab a induit des réponses complètes confirmées (disparition complète dans tous les compartiments affectés) chez 8 patients *versus* 0 patient recevant le vorinostat : 4 de ces 8 patients avaient été randomisés initialement dans le groupe mogamulizumab et 4 avaient permuté dans le groupe mogamulizumab pendant l'étude. Quarante-et-un des 136 patients ayant permuté (30,1 %) ont présenté une réponse partielle ou complète avec le mogamulizumab.

Les données d'efficacité chez les patients ayant un niveau faible (< 10 %) d'expression de CCR4 dans la peau sont limitées. Dans l'étude clinique 0761-010, 10/290 patients évaluables avaient un niveau d'expression de CCR4 < 10 % ; 6 d'entre eux étaient randomisés dans le groupe mogamulizumab et 4 avaient été randomisés dans le groupe vorinostat et ont ensuite permuté pour recevoir le mogamulizumab. Il n'a pas été observé de réponses confirmées chez ces 10 patients ayant un niveau faible (< 10 %) d'expression de CCR4. Des réponses compartimentales ont été observées chez 3 des 10 patients évaluables traités par le mogamulizumab dans la phase randomisée ou après la permutation.

Chez les patients présentant une maladie de stades IB/II traités par le mogamulizumab, le TRG confirmé était de 17,6 % *versus* 8,3 % chez les patients traités par le vorinostat et les taux de réponse au niveau du compartiment (sang, peau, ganglions) étaient plus élevés que chez les patients traités par le vorinostat (tableau 3). Globalement, la durée médiane de survie sans progression chez les patients présentant une maladie de stades IB/II traités par le mogamulizumab était de 4,7 mois *versus* 3,9 mois chez les patients traités par le vorinostat (tableau 4). Aucune conclusion concernant la durée de la réponse chez les patients atteints d'une maladie de stades IB/II ne peut être tirée en raison du nombre limité de patients ayant obtenu une réponse et de l'imaturité des données.

Le délai de réponse au niveau du compartiment chez les patients présentant une maladie stades IB/II était d'environ 3 mois, ce qui concorde avec le délai de réponse dans la population ITT totale (environ 3 mois). Si une réponse au niveau du compartiment ou une réponse globale n'est pas observée après trois mois de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

**Tableau 3 : Taux de réponse globale et compartimentale aux stades précoces de la maladie**

	Mogamulizumab	Vorinostat	Diff. de risque (M <i>versus</i> V)
<b>Maladie de stade IB/II</b>	<b>N = 68</b>	<b>N = 72</b>	
<b>Taux de réponse globale (TRG), n (%)</b>	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
<b>Compartiment</b>			
<b>Sang (n)</b>	17	23	
Taux de réponse (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
IC à 95 % <sup>a</sup>	(23,0 ; 72,2)	(5,0 ; 38,8)	(-2,2 ; 57,1)
<b>Peau (n)</b>	68	72	
Taux de réponse (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
IC à 95 % <sup>a</sup>	(17,7 ; 40,1)	(11,1 ; 38,8)	(-8,3 ; 24,9)
<b>Ganglions (n)</b>	41	40	
Taux de réponse (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
IC à 95 % <sup>a</sup>	(2,7 ; 23,1)	(0,1 ; 13,2)	(-14,3 ; 28,6)

M = mogamulizumab. V = vorinostat.

**Tableau 4 : Survie sans progression (SSP) par groupe de traitement et stade de la maladie (période de traitement randomisé)**

	Mogamulizumab	Vorinostat	Valeur P
<b>SSP, mois</b>			
Population ITT	7,70 (5,67 ; 10,33)	3,10 (2,87 ; 4,07)	< 0,0001
IB/II	4,7 (2,9 - 7,47)	3,9 (2,87 - 4,73)	0,6790
III/IV	10,9 (7,03 - 15,03)	3,0 (2,83 - 3,87)	< 0,0001

ITT = intention de traiter.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le mogamulizumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de lymphome T cutané (LTC) (le MF et le SS sont des sous-types de LTC) (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du mogamulizumab a été évaluée chez des patients adultes présentant une leucémie/un lymphome T de l'adulte (LTA) ou un LTC sur un éventail de doses allant de 0,01 à 1 mg/kg de mogamulizumab administrées en doses répétées une fois par semaine ou toutes les deux semaines et qui incluaient la dose de 1 mg/kg et le schéma posologiques recommandés (jour 1, 8, 15 et 22 pour le premier cycle de 28 jours et jours 1 et 15 pour les cycles de 28 jours suivants). L'analyse PK de population a inclus 444 patients recevant le mogamulizumab dans six études cliniques. L'exposition au mogamulizumab augmentait de façon proportionnelle à la dose sur l'éventail de doses de 0,1 à 1 mg/kg.

### Absorption

Le mogamulizumab est administré par voie intraveineuse et est donc immédiatement et complètement biodisponible.

### Distribution

Selon une analyse PK de population, la moyenne géométrique [coefficient de variation (CV)] du volume de distribution central (Vc) est de 3,57 litres (20,1 %).

### Biotransformation

La voie du métabolisme du mogamulizumab n'a pas été caractérisée. Le mogamulizumab devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques de la même façon que les IgG endogènes.

### Élimination

Sur la base d'une analyse PK de population, la moyenne géométrique [coefficient de variation (CV)] de la clairance (Cl) est de 12,0 mL/h (83,7 %) et la moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) est de 17 jours (65,5 %).

### Linéarité et accumulation

Le mogamulizumab présente une PK linéaire à la dose dans l'éventail de doses de 0,01 mg/kg à 1 mg/kg. Selon une analyse PK de population, les concentrations à l'état d'équilibre de mogamulizumab sont atteintes après 12 semaines d'administrations répétées lorsque le médicament est administré selon le schéma posologique recommandé et le facteur d'accumulation est de 1,7. Dans une analyse d'un modèle de puissance, il n'a pas été mis en évidence de déviation de la linéarité.

### Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du mogamulizumab a été évalué par une analyse PK de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] de 60 à 89 mL/min ; n = 157), modérée (ClCr de 59 à 30 mL/min ; n = 80) ou sévère (ClCr < 30 mL/min ; n = 2). Il n'a pas été observé de différences cliniquement importantes de la clairance du mogamulizumab entre les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère et les patients ayant une fonction rénale normale.

### Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du mogamulizumab a été évalué par une analyse PK de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale [BT] ≤ à la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'ASAT > LSN ou BT < 1 à 1,5 x LSN et toute valeur de l'ASAT ; n = 80) ou modérée (BT > 1,5 à 3 x LSN et toute valeur de l'ASAT ; n = 3). Il n'a pas été observé de différences cliniquement importantes de la clairance du mogamulizumab entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et les patients ayant une fonction hépatique normale. Le mogamulizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (BT > 3 x LSN et toute valeur de l'ASAT).

### Autres populations particulières

Les effets de différentes covariables sur la pharmacocinétique du mogamulizumab ont été évalués dans des analyses PK de population. Les facteurs suivants n'avaient pas d'effet cliniquement important sur la clairance du mogamulizumab : âge (plage : 22 à 101 ans), sexe, groupe ethnique (autre que japonais, les données disponibles dans d'autres groupes ethniques sont limitées), insuffisance rénale, insuffisance hépatique légère ou modérée, sous-type de la maladie (mycosis fongoïde [MF] ou syndrome de Sézary [SS]), niveau d'expression de CCR4 ou indice de performance ECOG, bien qu'il convienne de noter que les patients ayant un score ECOG ≥ 2 étaient exclus des études cliniques.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

#### Efficacité

L'analyse exposition-réponse a indiqué que l'efficacité n'était pas corrélée à l'exposition au mogamulizumab dans l'étude pivot. L'efficacité, mesurée par l'amélioration de la SSP selon

l'évaluation par l'investigateur, n'était pas corrélée à l'augmentation de l'exposition au mogamulizumab.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été réalisé d'études de cancérogenèse ou de génotoxicité avec le mogamulizumab. Il n'a pas été mené d'études spécifiques pour évaluer les effets potentiels sur la fertilité.

Dans une étude de toxicologie en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 26 semaines effectuée chez des singes sexuellement matures, il n'a pas été observé d'effets toxiques du mogamulizumab sur les organes reproducteurs mâles et femelles.

Dans une étude de toxicité pour la reproduction et le développement effectuée chez l'animal, l'administration de mogamulizumab à des guenons cynomolgus gestantes du début de l'organogenèse jusqu'à la mise bas n'a pas montré de potentiel de létalité embryonnaire ou fœtale, de tératogénicité ou de retard de croissance fœtale. Il est connu qu'en général, les molécules IgG traversent la barrière placentaire et des concentrations de mogamulizumab dans le plasma des fœtus ont été détectées. Une activité pharmacologique du mogamulizumab a été observée chez les fœtus, mise en évidence par une diminution des lymphocytes exprimant le récepteur CCR4.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide citrique monohydraté  
Glycine  
Polysorbate 80  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Le mogamulizumab ne doit pas être administré avec d'autres médicaments dans la même ligne intraveineuse.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

3 ans.

#### Après ouverture

POTELIGEO ne contient pas de conservateur. Après ouverture, le médicament doit être dilué et administré immédiatement (voir rubrique 6.6).

#### Après préparation de la perfusion

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (25 °C) en conditions de lumière ambiante.

Ces limites comprennent la durée de conservation de la solution dans la poche à perfusion pendant toute la durée de la perfusion. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures au total à une

température comprise entre 2 °C et 8 °C, sous réserve que la dilution ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Ne pas congeler.

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 (type I) de 10 mL avec bouchon en caoutchouc, bague en aluminium et capsule de type flip-off en polypropylène contenant 5 mL de solution.

Boîte d'1 flacon.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

##### Préparation

- Examiner le médicament avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. POTELIGEO est une solution incolore limpide à légèrement opalescente. Éliminer le flacon si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules.
- Calculer le volume nécessaire de POTELIGEO pour préparer la solution pour perfusion pour la dose de 1 mg/kg déterminée en fonction du poids du patient (voir rubrique 4.2). En utilisant une technique aseptique, prélever le volume nécessaire de POTELIGEO dans la seringue et le transférer dans une poche à perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL). Mélanger la solution diluée en retournant doucement la poche. Ne pas agiter. La concentration finale de la solution diluée doit être de 0,1 mg/mL à 3 mg/mL.
- Chaque flacon est à usage unique. Éliminer toute solution restant dans le flacon conformément à la réglementation locale en vigueur.

##### Administration

- La solution diluée est compatible avec les poches à perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO).
- Ne pas mélanger ou administrer POTELIGEO en perfusion avec d'autres médicaments.
- POTELIGEO ne doit être administré que par voie intraveineuse et ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, intramusculaire, en bolus ou en perfusion intraveineuse rapide.
- La solution pour perfusion doit être administrée en 60 minutes au moins en utilisant une ligne intraveineuse munie d'un filtre en ligne stérile à faible liaison aux protéines de 0,22 micron (ou équivalent).

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

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132 NP Hoofddorp

Pays-Bas

[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

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

EU/1/18/1335/001

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2018

Date du dernier renouvellement : 01 Septembre 2023

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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**



**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 fabricant de la substance active d'origine biologique

Kyowa Kirin Co. Ltd.  
Takasaki Plant  
100-1 Hagiwara-machi, Takasaki-shi  
Gunma, 370-0013, Japon

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH  
Hildebrandstr. 10-12  
37081 Göttingen  
Allemagne

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132 NP Hoofddorp  
Pays-Bas

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.

**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 réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTÉRIEURE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

POTELIGEO 4 mg/mL solution à diluer pour perfusion  
mogamulizumab

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

Un mL de solution à diluer contient 4 mg de mogamulizumab.  
Chaque flacon de 5 mL contient 20 mg de mogamulizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Acide citrique monohydraté, glycine, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion  
20 mg/5 mL  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après dilution.  
À usage unique.  
Ne pas agiter.

**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 (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler.  
À conserver dans la boîte d'origine 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**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132 NP Hoofddorp  
Pays-Bas

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

EU/1/18/1335/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**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(S) D'ADMINISTRATION**

POTELIGEO 4 mg/mL solution à diluer pour perfusion  
mogamulizumab  
Voie intraveineuse après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

20 mg/5 mL

**6. AUTRE**

À usage unique.

**B. NOTICE**



## Notice : Information du patient

### POTELIGEO 4 mg/mL solution à diluer pour perfusion mogamulizumab

**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 ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. 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 POTELIGEO et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser POTELIGEO
3. Comment POTELIGEO est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver POTELIGEO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que POTELIGEO et dans quels cas est-il utilisé**

POTELIGEO contient la substance active mogamulizumab, qui appartient à un groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux. Mogamulizumab cible les cellules cancéreuses qui sont ensuite détruites par le système immunitaire (le système de défense de l'organisme).

Ce médicament est utilisé dans le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongicoïde ou un syndrome de Sézary, qui sont des types de cancers appelés lymphomes T cutanés. Le médicament est utilisé chez les patients qui ont reçu au moins un traitement par voie orale ou en injection.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser POTELIGEO**

##### **N'utilisez jamais POTELIGEO :**

- si vous êtes allergique au mogamulizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

#### **Avertissements et précautions**

##### **Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser POTELIGEO :**

- si vous avez présenté dans le passé une réaction cutanée sévère avec ce médicament ;
- si vous avez présenté dans le passé une réaction à la perfusion avec ce médicament (les symptômes possibles d'une réaction à la perfusion sont mentionnés à la rubrique 4) ;
- si vous présentez une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), par le virus de l'herpès, le cytomégalovirus (CMV) ou le virus de l'hépatite B ou C, ou d'autres infections en cours ;
- si vous avez reçu ou devez recevoir une greffe de cellules souches, avec vos propres cellules ou celles d'un donneur ;
- si vous avez présenté un syndrome de lyse tumorale (une complication impliquant la destruction des cellules cancéreuses) après un traitement antérieur ;
- si vous présentez des troubles cardiaques.

**Si vous présentez une réaction pendant ou après une perfusion de POTELIGEO, prévenez la personne qui administre la perfusion ou consultez immédiatement un médecin.**

**Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves mentionnés à la rubrique 4 après le début du traitement par POTELIGEO.**

#### **Autres médicaments et POTELIGEO**

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

#### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

#### **Grossesse et allaitement**

Les effets de POTELIGEO administré pendant la grossesse et l'allaitement ne sont pas connus. Du fait de son mécanisme d'action, le médicament peut avoir des effets nocifs sur votre enfant s'il est administré pendant que vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Si vous êtes en âge de procréer, vous devrez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement.

Si vous allaitez, vous devez demander à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant ou après le traitement par POTELIGEO.

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que POTELIGEO ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, le médicament peut provoquer une fatigue chez certaines personnes ; vous devez donc être particulièrement prudent(e) lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines jusqu'à ce que vous soyez certain(e) que ce médicament n'a pas d'effet sur vous.

#### **POTELIGEO contient du sodium**

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

### **3. Comment POTELIGEO est-il administré**

La dose de POTELIGEO est calculée par votre médecin en fonction de votre poids. La dose recommandée de POTELIGEO est de 1 mg par kg.

POTELIGEO doit être administré dans une veine en perfusion intraveineuse pendant au moins 60 minutes. Pour commencer, les perfusions seront administrées une fois par semaine pour les cinq premières doses, puis toutes les deux semaines. Le traitement devra être poursuivi à moins que vous ne présentiez des effets indésirables graves ou que votre lymphome T cutané ne commence à s'aggraver.

### **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.

#### **Effets indésirables graves**

**Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère ou consultez un médecin si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants après le début du traitement par POTELIGEO.**

**Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10) :**

- Frissons, nausées ou vomissements, maux de tête, respiration sifflante, démangeaisons, rougeurs, éruption cutanée, sensations vertigineuses ou évanouissement, difficultés respiratoires et fièvre, qui peuvent être des signes de réaction à la perfusion. Dans ce cas, il pourrait être nécessaire d'arrêter la perfusion et vous pourrez avoir besoin d'un traitement supplémentaire. Après la disparition des symptômes, la perfusion de POTELIGEO pourra normalement être reprise, mais plus lentement. Votre médecin pourra arrêter le traitement par POTELIGEO si votre réaction est sévère.
- Signes d'infection, tels que : fièvre, sueurs ou frissons, symptômes pseudo-grippaux, mal de gorge ou difficultés pour avaler, toux, essoufflement, douleurs de l'estomac, nausées ou vomissements, diarrhée et sensation de grand malaise.
- Éruption cutanée (pouvant devenir sévère) ou aphtes buccaux. Chez certains patients recevant POTELIGEO pour le traitement d'autres types de cancer, des douleurs cutanées/une sensation de brûlure, des démangeaisons, des vésicules sur la peau/une desquamation, des ulcères dans la bouche, sur les lèvres ou les organes génitaux sont survenus ; ce sont des signes possibles de réaction cutanée sévère telle que syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique (ayant affecté jusqu'à 1 patient sur 100).
- **Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :** Fièvre, frissons, nausées, vomissements, confusion, essoufflement, crises convulsives, battements cardiaques irréguliers, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle et/ou douleurs musculaires ou articulaires. La destruction des cellules cancéreuses et la réaction de l'organisme à celle-ci peuvent parfois entraîner un problème appelé syndrome de lyse tumorale.
- Douleur thoracique, essoufflement, battements cardiaques rapides ou lents, sueurs, sensations vertigineuses, nausées ou vomissements, faiblesse, évanouissement et sensation de malaise. Bien qu'il soit peu probable que ces symptômes soient causés par ce médicament, ils peuvent être des signes d'affection cardiaque.

**Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :**

- Si vous devez recevoir une greffe de cellules souches, il est possible que vous développiez des complications (réaction du greffon contre l'hôte) qui sont difficiles à traiter. Les symptômes peuvent être : éruptions cutanées ou formation de vésicules, nausées ou diarrhée persistantes, douleurs abdominales ou vomissements, douleurs ou raideur articulaires, sécheresse ou irritation oculaire ou vision trouble, aphtes, irritation ou douleur dans la bouche, toux persistante ou difficultés respiratoires, sensibilité des organes génitaux, ictère (jaunissement de la peau et du blanc de l'œil), urines foncées et œdèmes.

**Autres effets indésirables**

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez d'autres effets indésirables. Ceux-ci peuvent être notamment :

**Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10) :**

- manque d'énergie (fatigue) ;
- constipation ;
- gonflement des jambes ou des chevilles ;
- maux de tête.

**Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :**

- anémie (diminution du taux de globules rouges) ;
- diminution du taux de plaquettes (thrombopénie) ;
- diminution du taux de globules blancs (neutropénie et leucopénie) ou de lymphocytes ;
- augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques ;
- hypothyroïdie.

**Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- inflammation du foie (hépatite).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 POTELIGEO**

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 la boîte et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert : à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée/diluée : utiliser immédiatement ou conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et utiliser dans les 24 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes de détérioration, par exemple des particules ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient POTELIGEO**

- Chaque flacon contient 20 mg de mogamulizumab dans 5 mL de solution à diluer, correspondant à 4 mg/mL.
- Les autres composants sont : acide citrique monohydraté, glycine, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables. Voir « POTELIGEO contient du sodium » à la rubrique 2.

### **Comment se présente POTELIGEO et contenu de l'emballage extérieur**

POTELIGEO est une solution incolore limpide. La boîte contient un flacon de verre contenant 5 mL de solution à diluer pour perfusion.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132 NP Hoofddorp  
Pays-Bas  
[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

### **Fabricant**

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH  
Hildebrandstr. 10-12  
37081 Göttingen  
Allemagne

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132 NP Hoofddorp  
Pays-Bas

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

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet 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.