

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

Briumvi 150 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 150 mg d'ublituximab dans un volume de 6 mL à une concentration de 25 mg/mL. La concentration finale après dilution est d'environ 0,6 mg/mL pour la première perfusion et 1,8 mg/mL pour la deuxième perfusion et toutes les perfusions suivantes.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion [solution stérile]

Solution limpide à opalescente, et incolore à légèrement jaune.

Le pH de la solution est compris entre 6,3 et 6,7, et son osmolalité est comprise entre 340 et 380 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Briumvi est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Prémédication pour les réactions liées à la perfusion

Les deux prémédications suivantes doivent être administrées (par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) avant chaque perfusion afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP (pour les mesures complémentaires de réduction des RAP, voir rubrique 4.4) :

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

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

Posologie

Première et deuxième doses

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

Doses suivantes

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

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

Ajustements des perfusions en cas de RAP

RAP engageant le pronostic vital

En cas de signes de RAP invalidante ou engageant le pronostic vital au cours d'une perfusion, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient doit recevoir un traitement approprié. Chez ces patients, le traitement doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).

RAP sévères

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

RAP légères à modérées

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

Modifications de la dose au cours du traitement

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

Retards ou oublis de doses

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

Populations particulières

Adultes âgés de plus de 55 ans et personnes âgées

D'après les données limitées qui sont disponibles (voir rubriques 5.1 et 5.2), aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire chez les patients âgés de plus de 55 ans.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Briumvi chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

Tableau 1 : Dose et calendrier d'administration

	Quantité et volume	Débit de perfusion	Durée¹
Première perfusion	150 mg dans 250 mL	• Commencer à 10 mL par heure les 30 premières minutes • Augmenter à 20 mL par heure pour les 30 minutes suivantes • Augmenter à 35 mL par heure pour l'heure suivante • Augmenter à 100 mL par heure pour les 2 heures restantes	4 heures
Deuxième perfusion (2 semaines plus tard)	450 mg dans 250 mL	• Commencer à 100 mL par heure les 30 premières minutes • Augmenter à 400 mL par heure pour les 30 minutes restantes	1 heure
Perfusions suivantes (toutes les 24 semaines) ²	450 mg dans 250 mL	• Commencer à 100 mL par heure les 30 premières minutes • Augmenter à 400 mL par heure pour les 30 minutes restantes	1 heure

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

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

Les solutions pour perfusion intraveineuse sont préparées par dilution de la solution à diluer dans une poche de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) de façon à obtenir une concentration finale de 0,6 mg/mL pour la première perfusion et de 1,8 mg/mL pour la deuxième perfusion et toutes les perfusions suivantes.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection sévère active (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant un déficit immunitaire sévère (voir rubrique 4.4).
- Affections malignes évolutives connues.

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 associées à la perfusion (RAP)

Les symptômes d'une RAP peuvent inclure : pyrexie, frissons, céphalées, tachycardie, nausées, douleurs abdominales, irritation de la gorge, érythème et réaction anaphylactique (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent recevoir une prémédication à base de corticoïde et d'antihistaminique afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP (voir rubrique 4.2). L'ajout d'un antipyrétique (paracétamol, par exemple) peut également être envisagé. Les patients traités par l'ublituximab doivent être surveillés au cours des perfusions. Les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins une heure après la fin des deux premières perfusions. La surveillance post-perfusion n'est pas nécessaire lors des perfusions suivantes, sauf si une RAP et/ou une hypersensibilité ont été observées. Les médecins doivent prévenir les patients que les RAP peuvent survenir jusqu'à 24 heures après la perfusion.

Pour les recommandations posologiques en cas de symptômes de RAP, voir la rubrique 4.2.

Infection

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

Il est recommandé de vérifier l'état du système immunitaire du patient avant administration car les patients sévèrement immunodéprimés (neutropénie ou lymphopénie significatives, par exemple) ne doivent pas être traités (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des infections graves, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales dans certains cas, sont possibles avec l'ublituximab (voir rubrique 4.8).

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

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

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

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

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

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

Vaccinations

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués pendant ou après le traitement n'a pas été étudiée et elle n'est pas recommandée pendant la durée du traitement et jusqu'à la repopulation en lymphocytes B (voir rubrique 5.1).

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

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

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

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

La sécurité et la détermination du moment de la vaccination devront être discutées avec le médecin du nourrisson (voir rubrique 4.6).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. 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.

Vaccinations

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués après le traitement par l'ublituximab n'a pas été étudiée et elle n'est pas recommandée pendant la durée du traitement ou jusqu'à la repopulation en lymphocytes B (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Immunosuppresseurs

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

Lors de l'instauration de Briumvi après un traitement immunosuppresseur ou de l'instauration d'un traitement immunosuppresseur après Briumvi, le risque de chevauchement des effets pharmacodynamiques doit être pris en considération (voir rubrique 5.1, Effets pharmacodynamiques). La prescription de Briumvi doit se faire avec précaution, en tenant compte des propriétés pharmacodynamiques des autres traitements de la SEP.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'ublituximab et jusqu'à 4 mois au moins après la dernière perfusion (voir ci-dessous et rubriques 5.1 et 5.2).

Grossesse

L'ublituximab est un anticorps monoclonal appartenant au sous-type des immunoglobulines G1 et les immunoglobulines sont connues pour traverser la barrière placentaire.

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'ublituximab chez la femme enceinte. Un report de la vaccination par vaccins vivants ou vivants atténués doit être envisagé chez les nouveau-nés et les nourrissons nés de mères qui ont été exposées à l'ublituximab pendant la grossesse. Aucune donnée n'a été recueillie concernant la numération des lymphocytes B chez les nouveau-nés et les nourrissons exposés à l'ublituximab, et la durée potentielle de la déplétion des lymphocytes B chez les nouveau-nés et les nourrissons n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Une déplétion des lymphocytes B périphériques et une lymphopénie transitoires ont été rapportées chez des nourrissons nés de mères exposées à d'autres anticorps anti-CD20 pendant la grossesse.

Une toxicité sur la reproduction a été observée au cours d'une étude de développement prénatal et postnatal (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de Briumvi doit être évitée pendant la grossesse, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'ublituximab est excrété dans le lait maternel. Les IgG humaines sont connues pour être excrétées dans le lait maternel pendant les premiers jours suivant la naissance, après quoi elles ne sont retrouvées qu'à de faibles concentrations ; par conséquent, un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, l'ublituximab peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de nécessité clinique.

Fertilité

Les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour les organes reproducteurs d'après les études de toxicologie générale chez le singe cynomolgus (voir rubrique 5.3).

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

Briumvi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquemment signalés sont les RAP (45,3 %) et les infections (55,8 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Tableau 2 : Effets indésirables

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

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

Description de certains effets indésirables particuliers

Réactions liées à la perfusion

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, les symptômes de RAP incluait : pyrexie, frissons, céphalées, tachycardie, nausées, douleurs abdominales, irritation de la gorge, érythème et réaction anaphylactique. La plupart des RAP ont été de sévérité légère à modérée. L'incidence des RAP chez les patients traités par l'ublituximab a été de 45,3 % et elle a atteint son niveau le plus haut lors de la première perfusion (40,4 %). L'incidence des RAP a été de 8,6 % lors de la deuxième perfusion et a diminué par la suite. Chez 1,7 % des patients, les RAP ont conduit à une interruption du traitement. Des RAP graves se sont produites chez 0,4 % des patients. Aucune RAP fatale n'est survenue.

Infection

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, la proportion de patients ayant présenté une infection grave a été de 5,0 % avec l'ublituximab contre 2,9 % dans le groupe tériflunomide. Le taux global d'infections chez les patients traités par l'ublituximab a été similaire à celui observé chez les patients traités par le tériflunomide (55,8 % contre 54,4 %, respectivement). Les infections ont été majoritairement de sévérité légère à modérée et il s'agissait principalement d'infections liées aux voies respiratoires (le plus souvent des rhinopharyngites et des bronchites). Des infections des voies respiratoires supérieures sont survenues chez 33,6 % des patients traités par l'ublituximab et chez 31,8 % des patients traités par le tériflunomide. Des infections des voies respiratoires inférieures sont survenues chez 5,1 % des patients traités par l'ublituximab et chez 4,0 % des patients traités par le tériflunomide.

Anomalies biologiques

Diminution des immunoglobulines

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, le traitement par l'ublituximab a entraîné une diminution des immunoglobulines totales pendant la période contrôlée des études, essentiellement dominée par la réduction des IgM. La proportion de patients présentant des taux d'IgG, d'IgA et d'IgM en dessous de la limite inférieure de la normale (LIN) à l'inclusion était respectivement de 6,3 %, 0,6 % et 1,1 % chez les patients traités par l'ublituximab. Après traitement, la proportion de patients traités par l'ublituximab présentant des taux d'IgG, d'IgA et d'IgM inférieurs à la LIN au bout de 96 semaines était respectivement de 6,5 %, 2,4 % et 20,9 %.

Lymphocytes

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, une diminution transitoire des lymphocytes a été observée chez 91 % des patients traités par l'ublituximab lors de la semaine 1. Dans la majorité des cas, la diminution des lymphocytes n'a été observée qu'une seule fois chez chaque patient traité par l'ublituximab et s'était résolue lors de la semaine 2, seuls 7,8 % des patients ayant présenté une diminution des lymphocytes à ce stade. Toutes les diminutions des lymphocytes ont été de grade 1 ($< \text{LIN } 800 \text{ cellules/mm}^3$) ou 2 (entre 500 et 800 cellules/mm³).

Numérations des neutrophiles

Au cours des études contrôlées contre comparateur actif dans l'indication de SEP-R, une diminution de la numération des neutrophiles en dessous de la LIN a été observée chez 15 % des patients traités par l'ublituximab contre 22 % des patients traités par le tériflunomide. Dans la majorité des cas, la diminution des neutrophiles a été transitoire (observée une seule fois chez chaque patient traité par l'ublituximab) et était de grade 1 (entre $< \text{LIN}$ et 1 500 cellules/mm³) ou 2 (entre 1 000 et 1 500 cellules/mm³). Environ 1 % des patients du groupe ublituximab ont présenté une neutropénie de grade 4, contre 0 % dans le groupe tériflunomide. Chez un patient traité par l'ublituximab, une

neutropénie de grade 4 (< 500 cellules/mm³) a nécessité un traitement spécifique par un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF).

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

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

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage ; la perfusion doit être immédiatement interrompue et la survenue de RAP doit être surveillée chez le patient (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AG14.

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

Durant les études de phase III, entre chaque dose d'ublituximab, jusqu'à 5,5 % des patients ont montré une repopulation en lymphocytes B (au-dessus de la limite inférieure de la normale [LIN] ou des valeurs mesurées à l'inclusion) à au moins un temps d'évaluation.

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Les patients ont reçu soit (1) 450 mg d'ublituximab plus un placebo oral, soit (2) 14 mg de tériflunomide plus un placebo en perfusion. Le traitement oral (actif ou placebo) a commencé le jour 1 de la semaine 1 et devait être poursuivi jusqu'au dernier jour de la semaine 95. Les perfusions (traitement actif ou placebo) ont commencé le jour 1 de la semaine 1 à la dose de 150 mg, la dose a ensuite été augmentée à 450 mg le jour 15 de la semaine 3 et le traitement a été poursuivi à la dose de 450 mg lors de la semaine 24, de la semaine 48 et de la semaine 72.

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

Nom de l'étude	Étude 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Étude 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Plan de l'étude				
Population de l'étude	Patients atteints de SEP-R			
Historique de la maladie lors de la sélection	Au moins deux poussées dans les deux années précédentes, une poussée dans l'année précédente ou présence d'une lésion en T1 rehaussée par le gadolinium (Gd) dans l'année précédente ; score EDSS* compris entre 0 et 5,5 inclus			
Durée de l'étude	2 ans			
Groupes de traitement	Groupe A : 450 mg d'ublituximab en perfusion IV + placebo oral Groupe B : 14 mg de tériflunomide par voie orale + placebo en perfusion IV			
Caractéristiques à l'inclusion	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Tériflunomide 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Tériflunomide 14 mg (n = 272)
Âge moyen (années)	36,2	37,0	34,5	36,2
Tranche d'âge (années) à l'inclusion	18-55	18-55	18-55	18-55
Répartition des sexes (% masculin/% féminin)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic (années)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Patients naïfs de traitement de fond antérieur (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Nombre moyen de poussées l'année précédente	1,3	1,4	1,3	1,2
Score EDSS moyen*	2,96	2,89	2,80	2,96
Proportion de patients présentant des lésions en T1 rehaussées par le Gd	43,2	42,3	51,8	49,6

* Expanded Disability Status Scale (échelle d'évaluation du handicap)

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

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

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

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

	Étude 1 (ULTIMATE I)		Étude 2 (ULTIMATE II)	
Critères d'évaluation	Ublituximab 450 mg	Tériflunomide 14 mg	Ublituximab 450 mg	Tériflunomide 14 mg
Critères d'évaluation cliniques ¹				
Taux annualisé de poussées (TAP) (critère d'évaluation principal)	0,076	0,188	0,091	0,178
Réduction relative	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Proportion de patients sans poussée à 96 semaines	86 %	74 %	87 %	72 %
Proportion de patients avec progression confirmée du handicap à 12 semaines ^{2,3}	5,2 % sous ublituximab contre 5,9 % sous tériflunomide			
Réduction du risque (analyse groupée) ⁴	16 % (p = 0,5099)			
Proportion de patients avec absence de signe d'activité de la maladie (No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
Critères d'évaluation IRM ⁵				
Nombre moyen de lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'IRM ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Réduction relative	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2, nouvelles ou ayant augmenté de taille, à l'IRM ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Réduction relative	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

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

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

³ Définie comme une augmentation de 1,0 point ou plus du score EDSS par rapport à l'inclusion pour les patients dont le score initial était de 5,5 ou moins, ou de 0,5 point ou plus lorsque le score initial était supérieur à 5,5 ; estimations de Kaplan-Meier à la semaine 96.

⁴ Sur la base du Hazard Ratio.

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

⁶ À la semaine 96.

⁷ Valeur p nominale.

Immunogénicité

Les échantillons de sérum des patients atteints de SEP-R ont été analysés afin de rechercher des anticorps dirigés contre l'ublituximab pendant la période de traitement. Durant les études sur l'efficacité et la sécurité cliniques, des anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies, ADA) ont été détectés chez 81 % des patients traités par l'ublituximab à un ou plusieurs moments au cours de la période de traitement de 96 semaines. Les ADA ont généralement été transitoires (à la semaine 96, 18,5 % des patients étaient positifs aux ADA). Une activité neutralisante a été détectée chez 6,4 % des patients traités par l'ublituximab. La présence d'ADA ou d'anticorps neutralisants n'a pas eu d'impact observable sur la sécurité ou l'efficacité de l'ublituximab.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

Distribution

D'après l'analyse de la pharmacocinétique de population de l'ublituximab, le volume de distribution central a été estimé à 3,18 L et le volume de distribution périphérique a été estimé à 3,6 L.

Biotransformation

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

Élimination

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

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Adultes âgés de plus de 55 ans

Il n'y a pas d'étude dédiée à la pharmacocinétique (PK) d'ublituximab chez les patients âgés ≥ 55 ans car l'expérience clinique est limitée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée et des études de mutagénicité *in vitro* n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée avec l'ublituximab.

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Citrates de sodium
Polysorbate 80
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

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 non ouvert

3 ans

Solution pour perfusion intraveineuse diluée

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

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas agiter et 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

6 mL de solution à diluer dans un flacon en verre. Présentation : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la dilution

Briumvi doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique. Ne pas agiter le flacon.

Le produit est à usage unique strict.

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

Ce médicament doit être dilué avant administration. La solution pour perfusion intraveineuse doit être préparée en diluant le produit dans une poche de perfusion contenant une solution injectable isotonique de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

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

Pour la première perfusion, diluer un flacon de produit dans la poche de perfusion (150 mg / 250 mL) de façon à obtenir une concentration finale d'environ 0,6 mg/mL.

Pour les perfusions suivantes, diluer trois flacons de produit dans la poche de perfusion (450 mg / 250 mL) de façon à obtenir une concentration finale d'environ 1,8 mg/mL.

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

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

Élimination

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

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

Propharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316ZL Leiden
Pays-Bas

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

EU/1/23/1730/001

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

Date de première autorisation :

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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE 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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Samsung Biologics Co., Ltd.
300 Songo bio-daero Yeonsu-gu
Incheon, Corée du Sud 21987

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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 réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

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

Briumvi 150 mg solution à diluer pour perfusion
Ublituximab
150 mg/6 mL
Voie intraveineuse après dilution

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

Un flacon contient 150 mg d'ublituximab dans un volume de 6 mL (25 mg/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Citrates de sodium
Polysorbate 80
Acide chlorhydrique
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
150 mg/6 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution.
Ne pas agiter le flacon.

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.

Ne pas congeler.

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**

Propharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316ZL Leiden
Pays-Bas

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

EU/1/23/1730/001

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

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Briumvi 150 mg solution à diluer pour perfusion, concentré stérile

ublituximab

Voie intraveineuse (IV) après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

150 mg/6 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Briumvi 150 mg solution à diluer pour perfusion ublituximab

▼ 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 de recevoir 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 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 Briumvi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Briumvi
3. Comment Briumvi est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Briumvi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Briumvi et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Briumvi ?

Briumvi contient une substance active appelée ublituximab. Il s'agit d'un type de protéine appelé anticorps monoclonal. Les anticorps agissent en se fixant sur des cibles spécifiques dans le corps.

Dans quels cas Briumvi est-il utilisé ?

Briumvi est utilisé chez l'adulte pour traiter les formes récurrentes de la sclérose en plaques (SEP-R), caractérisées par la survenue de poussées (forme récurrente) suivies de périodes où les symptômes deviennent plus légers ou disparaissent.

Qu'est-ce que la sclérose en plaques ?

La sclérose en plaques (SEP) est une affection du système nerveux central, touchant en particulier les nerfs du cerveau et de la moelle épinière. Chez les personnes atteintes de SEP, les globules blancs appelés lymphocytes B, qui font partie du système immunitaire (le système de défense du corps), fonctionnent de façon inappropriée et s'attaquent à la couche protectrice qui entoure les cellules nerveuses (appelée gaine de myéline), entraînant une inflammation et des lésions. La destruction de la gaine de myéline empêche les nerfs de fonctionner correctement et provoque les symptômes associés à la SEP. Les symptômes de la SEP dépendent de la partie du système nerveux central qui est touchée. Ils peuvent inclure des troubles de la marche et de l'équilibre, une faiblesse musculaire, un engourdissement, une vision double et floue, une mauvaise coordination et des problèmes de vessie.

Les formes récurrentes de la SEP se manifestent par des poussées répétées de symptômes (récurrences), qui peuvent apparaître soudainement en l'espace de quelques heures ou plus lentement,

sur plusieurs jours. Les symptômes disparaissent ou s'atténuent entre les poussées, mais les lésions peuvent s'accumuler et conduire à un handicap permanent.

Comment Briumvi agit-il ?

Briumvi agit en se fixant sur une cible appelée CD20 à la surface des lymphocytes B. Les lymphocytes B sont un type de globules blancs appartenant au système immunitaire. Chez les personnes atteintes de sclérose en plaques, le système immunitaire s'attaque à la couche protectrice qui entoure les cellules nerveuses. Les lymphocytes B participent à ce processus. Briumvi cible et élimine les lymphocytes B, ce qui permet de réduire le risque de poussée, de soulager les symptômes et de ralentir la progression de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Briumvi

Vous ne devez jamais recevoir Briumvi

- si vous êtes **allergique** à l'ublituximab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez une infection sévère ;
- si vous avez été informé(e) que vous avez des problèmes sévères au niveau de votre système immunitaire ;
- si vous avez un cancer.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Briumvi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Briumvi si vous êtes concerné(e) par l'une des situations suivantes. Votre médecin pourra décider de reporter votre traitement par Briumvi ou pourra estimer que vous ne pouvez pas recevoir Briumvi si :

- vous avez une **infection**. Votre médecin attendra que l'infection soit guérie avant de vous administrer Briumvi.
- vous avez déjà eu une **hépatite B** ou vous êtes porteur/porteuse du virus de l'hépatite B. En effet, les médicaments tels que Briumvi peuvent réactiver le virus de l'hépatite B. Avant le traitement par Briumvi, votre médecin vérifiera si vous présentez un risque d'infection par le virus de l'hépatite B. Les patients qui ont eu une hépatite B ou qui sont porteurs du virus de l'hépatite B feront une analyse de sang et leur médecin surveillera l'apparition de signes d'infection par le virus de l'hépatite B.
- vous avez reçu récemment ou devez recevoir très prochainement un quelconque vaccin.
- vous avez un **cancer** ou avez eu un cancer auparavant. Votre médecin pourra décider de reporter votre traitement.

Réactions liées à la perfusion

- L'effet indésirable le plus fréquent du traitement par Briumvi est la réaction liée à la perfusion, un type de réaction allergique qui survient pendant ou peu après l'administration d'un médicament. Ces réactions peuvent être graves.
- Les symptômes d'une réaction liée à la perfusion peuvent inclure :
 - démangeaisons cutanées
 - urticaire
 - rougeurs du visage ou de la peau
 - irritation de la gorge
 - difficultés à respirer

- gonflement de la langue ou de la gorge
- respiration sifflante
- frissons
- fièvre
- maux de tête
- sensations vertigineuses
- sensation de défaillance
- nausées
- douleurs abdominales (maux de ventre)
- battements de cœur rapides
- **Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez ou pensez que vous pourriez présenter une réaction liée à la perfusion.** Les réactions liées à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion et jusqu'à 24 heures après la perfusion.
- Afin de réduire le risque de réaction liée à la perfusion, votre médecin vous donnera d'autres médicaments avant chaque perfusion de Briumvi (voir rubrique 3) et vous ferez l'objet d'une étroite surveillance pendant la perfusion.
- Si vous présentez une réaction liée à la perfusion, votre médecin devra peut-être interrompre ou ralentir la perfusion.

Infections

- Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Briumvi si vous avez ou pensez avoir une infection. Votre médecin attendra que l'infection soit guérie avant de vous administrer Briumvi.
- Briumvi pourrait favoriser la survenue d'infections. En effet, les cellules immunitaires ciblées par Briumvi aident également à lutter contre les infections.
- **Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez une infection ou l'un des signes d'infection suivants pendant ou après le traitement par Briumvi :**
 - fièvre ou frissons
 - toux persistante
 - herpès (bouton de fièvre, zona ou herpès génital, par exemple)
- **Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez de nouveaux symptômes.** C'est important car il existe une infection très rare du cerveau pouvant mettre la vie en danger, qui est appelée « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (LEMP) et qui peut provoquer des symptômes similaires à ceux de la SEP. La LEMP peut survenir chez les patients prenant des médicaments tels que Briumvi, ou d'autres médicaments utilisés pour traiter la SEP.
- **Informez votre conjoint(e) ou votre aidant** de votre traitement par Briumvi. Ils pourraient remarquer certains symptômes de LEMP qui vous auraient échappé, tels que des trous de mémoire, des difficultés à réfléchir, des difficultés à marcher, une perte de vision, des changements au niveau de votre façon de parler, qui pourraient nécessiter une évaluation par votre médecin.

Vaccinations

- Prévenez votre médecin si vous avez reçu récemment ou devez recevoir très prochainement un quelconque vaccin.
- Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de recevoir des vaccins avant le début de votre traitement par Briumvi. Les vaccins dits vivants ou vivants atténués doivent être administrés au moins 4 semaines avant le début du traitement par Briumvi. Pendant le traitement par Briumvi, vous ne devrez pas recevoir de vaccins vivants ou vivants atténués jusqu'à ce que votre médecin vous dise que votre système immunitaire n'est plus affaibli.
- Dans la mesure du possible, les autres types de vaccins, dits inactivés, devront être administrés au moins 2 semaines avant le début du traitement par Briumvi. Si vous souhaitez recevoir un vaccin inactivé pendant le traitement par Briumvi, parlez-en avec votre médecin.

Enfants et adolescents

Briumvi n'est pas prévu pour être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas encore été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Briumvi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, prévenez votre médecin :

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre des médicaments affectant le système immunitaire, tels qu'une chimiothérapie, des immunosuppresseurs (à l'exception des corticoïdes) ou d'autres médicaments utilisés pour traiter le SEP, car leurs effets sur le système immunitaire pourraient venir s'ajouter à ceux de ce médicament ;
- si vous prévoyez de recevoir un vaccin (voir « Avertissements et précautions » ci-dessus).

Si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Briumvi.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, informez-en votre médecin avant de recevoir Briumvi. En effet, Briumvi pourrait traverser le placenta et nuire à votre enfant.
- N'utilisez pas Briumvi si vous êtes enceinte, à moins que vous en ayez discuté avec votre médecin. Votre médecin évaluera les bénéfices du traitement par Briumvi pour vous au regard des risques pour votre enfant.
- Si vous avez eu un enfant et que vous avez reçu Briumvi pendant votre grossesse, il est important d'informer le médecin de votre enfant de votre traitement par Briumvi afin qu'il puisse déterminer à quel moment votre enfant devra être vacciné.
- On ne sait pas si Briumvi passe dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin de la méthode à privilégier pour nourrir votre enfant pendant le traitement par Briumvi.

Contraception chez les femmes

Si vous êtes en âge de procréer (c.-à-d. si une grossesse est possible), vous devez utiliser une contraception :

- pendant le traitement par Briumvi et
- pendant au moins 4 mois après votre dernière perfusion de Briumvi.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Briumvi ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Briumvi contient du sodium

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

3. Comment Briumvi est-il administré

Briumvi vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère expérimenté(e), ayant l'habitude de ce traitement. Ils vous surveilleront attentivement pendant l'administration de ce médicament, au cas où des effets indésirables surviendraient. Vous recevrez toujours Briumvi en perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte).

Médicaments administrés avant la perfusion de Briumvi

Avant la perfusion de Briumvi, vous recevrez d'autres médicaments pour prévenir ou réduire les éventuels effets indésirables tels que les réactions liées à la perfusion (voir les rubriques 2 et 4 pour les informations concernant les réactions liées à la perfusion).

Vous recevrez un corticoïde et un antihistaminique avant chaque perfusion et, éventuellement, d'autres médicaments pour réduire la fièvre.

Quelle quantité de Briumvi recevrez-vous et à quelle fréquence ?

- La première dose de Briumvi sera de 150 mg. Cette perfusion durera 4 heures.
- La deuxième dose de Briumvi sera de 450 mg et sera administrée 2 semaines après la première dose. Cette perfusion durera 1 heure.
- Les doses suivantes de Briumvi seront de 450 mg et seront administrées 24 semaines après la première dose, puis toutes les 24 semaines par la suite. Ces perfusions dureront 1 heure.

Comment Briumvi est-il administré ?

- Briumvi vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Briumvi doit être dilué avant de vous être administré. La dilution sera réalisée par un professionnel de santé. Le médicament sera administré en perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse).
- Vous ferez l'objet d'une étroite surveillance pendant l'administration de Briumvi et pendant au moins 1 heure après les deux premières perfusions. Cela permettra de surveiller la survenue d'éventuels effets indésirables tels que les réactions liées à la perfusion. En cas de réaction liée à la perfusion, la perfusion pourra être ralentie, temporairement interrompue ou définitivement interrompue, selon la gravité de la réaction (voir les rubriques 2 et 4 pour les informations concernant les réactions liées à la perfusion).

Si vous manquez une perfusion de Briumvi

- Si vous avez manqué une perfusion de Briumvi, contactez votre médecin pour convenir d'un nouveau rendez-vous dès que possible. N'attendez pas la date prévue de la perfusion suivante.
- Pour que vous puissiez bénéficier pleinement des effets de Briumvi, il est important que vous receviez chaque perfusion au moment prévu.

Si vous arrêtez le traitement par Briumvi

- Il est important de continuer le traitement tant que vous et votre médecin estimez qu'il vous est utile.
- Certains effets indésirables peuvent être liés à la diminution des taux de lymphocytes B. Ces effets indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement par Briumvi, jusqu'à ce que les taux de lymphocytes B soient revenus à la normale.
- Avant de commencer à prendre d'autres médicaments, informez votre médecin de la date de votre dernière perfusion de Briumvi.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

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.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec Briumvi :

Effets indésirables graves

Réactions liées à la perfusion

- Les réactions liées à la perfusion sont l'effet indésirable le plus fréquent du traitement par Briumvi (très fréquent : pouvant toucher plus de 1 personne sur 10). Dans la plupart des cas, ces réactions sont d'intensité légère, mais des réactions graves peuvent parfois survenir.
- **Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez des signes ou symptômes de réaction liée à la perfusion pendant la perfusion et jusqu'à 24 heures après la perfusion.** Les symptômes peuvent inclure (liste non exhaustive) :
 - démangeaisons cutanées
 - urticaire
 - rougeurs du visage ou de la peau
 - irritation de la gorge
 - difficultés à respirer
 - gonflement de la langue ou de la gorge
 - respiration sifflante
 - frissons
 - fièvre
 - maux de tête
 - sensations vertigineuses
 - sensation de défaillance
 - nausées
 - douleurs abdominales (maux de ventre)
 - battements de cœur rapides
- Si vous présentez une réaction liée à la perfusion, des médicaments vous seront donnés pour la traiter et il pourra être nécessaire de ralentir ou d'interrompre la perfusion. Une fois la réaction terminée, la perfusion pourra être reprise. Si la réaction liée à la perfusion met votre vie en danger, votre médecin interrompra définitivement votre traitement par Briumvi.

Infections

- Briumvi pourrait favoriser la survenue d'infections. Certaines pourraient être graves. Les infections suivantes ont été observées chez des patients traités par Briumvi pour une SEP :
 - **Très fréquent** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)
 - infections des voies respiratoires supérieures (infections du nez et de la gorge)
 - infections des voies respiratoires (infections des voies aériennes)
 - **Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
 - infections des voies respiratoires inférieures (infections des poumons, telles que la bronchite ou la pneumonie)
 - infections par le virus de l'herpès (bouton de fièvre ou zona)
- Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un de ces signes d'infection :
 - fièvre ou frissons
 - toux persistante
 - herpès (bouton de fièvre, zona ou herpès génital, par exemple)

Votre médecin attendra que l'infection soit guérie avant de vous administrer Briumvi.

Autres effets indésirables

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- neutropénie (faibles taux de neutrophiles, un type de globule blanc)
- douleurs dans les membres (bras ou jambes)

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 Briumvi

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

Briumvi sera conservé par les professionnels de santé, à l'hôpital ou à la clinique, dans les conditions suivantes :

- Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Il ne doit pas être congelé. Le flacon doit être conservé dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Une fois le produit dilué, il est recommandé de l'utiliser immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité du professionnel de santé et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, puis 8 heures à température ambiante.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Briumvi

- La substance active est l'ublituximab. Chaque flacon contient 150 mg d'ublituximab dans un volume de 6 mL à une concentration de 25 mg/mL.
- Les autres composants sont : chlorure de sodium, citrate trisodique dihydraté, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Briumvi et contenu de l'emballage extérieur

- Briumvi est une solution limpide à opalescente, et incolore à légèrement jaune.
- Il se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion.
- Ce médicament est disponible en boîte de 1 flacon (flacon en verre contenant 6 mL de solution à diluer).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Propharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316ZL Leiden
Pays-Bas

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**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>.

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

Veillez lire le RCP pour plus d'informations.

Posologie

- Première et deuxième doses

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

- Doses suivantes

Les doses suivantes de Briumvi sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 450 mg toutes les 24 semaines (tableau 1). La première des doses suivantes de 450 mg doit être administrée 24 semaines après la première perfusion. Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose de Briumvi.

Figure 1 : Dose et calendrier d'administration de Briumvi

Première perfusion	Deuxième perfusion	Perfusions suivantes
Jour 1	Jour 15	Tous les 6 mois
		

Mesures de prise en charge des RAP avant la perfusion

- Le traitement par Briumvi doit être instauré et supervisé par un professionnel de santé expérimenté ayant accès à l'assistance médicale nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion (RAP) graves.
- Prémédication pour la prévention des RAP

Les deux prémédications suivantes doivent être administrées avant chaque perfusion de Briumvi afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP :

- 100 mg de méthylprednisolone ou 10 à 20 mg de dexaméthasone (ou équivalent) 30 à 60 minutes environ avant chaque perfusion de Briumvi ;
- diphenhydramine 30 à 60 minutes environ avant chaque perfusion de Briumvi.

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

Instructions pour la dilution

- Briumvi doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique. Ne pas agiter le flacon.
- Le produit est à usage unique strict.
- Ne pas utiliser la solution si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules étrangères.
- Briumvi doit être dilué avant administration. La solution pour perfusion intraveineuse de Briumvi doit être préparée en diluant le produit dans une poche de perfusion contenant une solution isotonique de chlorure de sodium à 0,9 %. Pour la première perfusion, diluer un flacon

de produit dans la poche de perfusion (150 mg/250 mL) de façon à obtenir une concentration finale d'environ 0,6 mg/mL. Pour les perfusions suivantes, diluer trois flacons de produit dans la poche de perfusion (450 mg/250 mL) de façon à obtenir une concentration finale d'environ 1,8 mg/mL.

- Le contenu de la poche de perfusion doit être à température ambiante avant de commencer la perfusion intraveineuse.

Mode d'administration

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

Tableau 1 : Dose et calendrier d'administration de Briumvi

	Quantité et volume	Débit de perfusion	Durée¹
Première perfusion	150 mg dans 250 mL	• Commencer à 10 mL par heure les 30 premières minutes • Augmenter à 20 mL par heure pour les 30 minutes suivantes • Augmenter à 35 mL par heure pour l'heure suivante • Augmenter à 100 mL par heure pour les 2 heures restantes	4 heures
Deuxième perfusion (2 semaines plus tard)	450 mg dans 250 mL	• Commencer à 100 mL par heure les 30 premières minutes • Augmenter à 400 mL par heure pour les 30 minutes restantes	1 heure
Perfusions suivantes (toutes les 24 semaines) ²	450 mg dans 250 mL	• Commencer à 100 mL par heure les 30 premières minutes • Augmenter à 400 mL par heure pour les 30 minutes restantes	1 heure

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

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

Prise en charge des RAP pendant et après la perfusion

Les patients doivent être maintenus sous surveillance pendant la perfusion et pendant au moins une heure après la fin des deux premières perfusions.

Pendant la perfusion

- Ajustements des perfusions en cas de RAP

En cas de RAP au cours d'une perfusion, reportez-vous aux ajustements décrits ci-dessous.

RAP engageant le pronostic vital

En cas de signes de RAP invalidante ou engageant le pronostic vital au cours d'une perfusion, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient doit recevoir un traitement approprié. Chez ces patients, le traitement par Briumvi doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.3).

RAP sévères

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

RAP légères à modérées

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

Après la perfusion

- Les patients traités par Briumvi doivent être maintenus en observation pendant au moins une heure après la fin des deux premières perfusions afin de surveiller l'apparition d'éventuels symptômes de RAP.
- Les médecins doivent avertir les patients qu'une RAP peut survenir dans les 24 heures suivant la perfusion.

Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Solution pour perfusion intraveineuse diluée

- La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, puis pendant 8 heures à température ambiante.
- D'un point de vue microbiologique, une fois préparée, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, puis 8 heures à température ambiante, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.
- Si une perfusion intraveineuse ne peut pas être terminée le jour même, la solution restante doit être éliminée.