

N/Réf. : NL51109/ Cis 6 968 523 6

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE
D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 24/09/2021

Nom du demandeur : PHARMA BLUE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : Inolimomab

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante ou cortico dépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique:**

« Chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante ou cortico dépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : 03/12/2021

Signature :

Perrine NUEZ
Cheffe du pôle AMM, modifications, accès
précoce et compassionnel, en lien avec la
direction médicale médicaments 1
Direction des autorisations

|

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2: RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan clinique :

Concernant l'efficacité clinique d'Inolimomab, les résultats de l'essai INO-0107 (Eudra-CT : 2007-005009-24), bien qu'ils ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure de l'INOLIMOMAB par rapport au traitement de référence SAL (THYMOGLOBULINE), comparateur cliniquement pertinent dans le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante (SR-aGVHD), et disposant d'une AMM dans cette indication, montrent la non-infériorité de l'Inolimomab par rapport au SAL. Celle-ci peut être revendiquée.

Effectivement, un manque de puissance statistique peut être invoqué au regard de la faible taille de l'échantillon ciblé, ne permettant pas d'atteindre la significativité, notamment en ce qui concerne la survie à un an post-randomisation

Concernant ce dernier critère, il est important de noter qu'il se situe à la limite de la significativité statistique chez les patients traités par l'INOLIMOMAB, en comparaison aux patients traités par SAL, avec une réduction du risque relatif de décès d'environ 37%, en faveur de l'INOLIMOMAB.

De la même manière, à D29 (soit 29 jours après l'initiation du traitement), les résultats de l'Overall Response Rate (Complete Response (CR) + Partial Response (PR)) sont comparables à ceux obtenus dans l'étude REACH-2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02913261) à D28 (soit 28 jours après l'initiation du traitement), chez des patients atteints d'une GVHD aiguë de stade II à IV, résistants aux corticoïdes et traités respectivement par INOLIMOMAB et RUXOLITINIB (70,5% versus 62,3%).

Le RUXOLITINIB (JAKAVI), bien que constituant également un autre comparateur cliniquement pertinent, ne dispose pas à l'heure actuelle d'AMM dans cette indication.

De même, ces résultats, bien que pertinents d'un point de vue clinique doivent néanmoins faire l'objet d'une interprétation prudente, s'agissant de données dites « non comparatives », et ciblant des populations superposables, mais non totalement identiques (en termes de : âge, conditionnement reçu avant la greffe, origine du greffon, traitements prophylactiques de la GVHD aiguë et/ou concomitants autorisés...).

Les données transmises via les rapports périodiques de sécurité pour les patients traités dans le cadre de l'ATUc (au nombre de 6 depuis l'octroi initial de l'ATU de cohorte, le 24 Décembre 2019) permettent de conclure à un bénéfice apporté aux patients traités par LEUKOTAC en termes de réduction de la maladie. En effet, à J9, J29, M3 et M6 ou lors de la dernière visite de suivi, entre 65,5% et 80% des patients présentent une réponse partielle au traitement, bien que ces résultats ne peuvent être comparés à aucun autre traitement actif.

Concernant la sécurité clinique, d'après les résultats de l'essai clinique INO-0107, le profil de sécurité de l'SAL est moins favorable en comparaison à celui de l'INOLIMOMAB. Ceci est particulièrement important, dans cette population de patients immunodéprimés avec un fort risque d'infections, potentiellement fatales. En effet, il a été observé que 3 fois moins de patients traités par INOLIMOMAB présentent un effet indésirable (EI) considéré comme lié au produit, en comparaison aux patients traités par SAL. De même, 2,5 fois moins de patients traités par INOLIMOMAB présentent un effet indésirable supérieur ou égal à un grade 3 considéré comme lié au produit, en comparaison aux patients traités par SAL. Parmi ces effets indésirables liés aux traitements, aucun patient traité par INOLIMOMAB n'a présenté de troubles du système lymphatique et sanguin, ni de fièvre, en comparaison aux patients traités par SAL. Nous observons également une division d'un facteur d'environ 3 et 4 respectivement du nombre de troubles généraux et d'infections/infestations présentés par les patients traités par INOLIMOMAB, comparés à ceux traités par SAL.

Pour le RUXOLITINIB, les effets indésirables hématologiques liés à son mécanisme d'action ne permettent pas son administration chez tous les patients atteints d'une GVHD aiguë corticorésistante et le pourcentage de patients réfractaires à ce traitement reste également important (environ 40%).

Pour les patients traités dans le cadre de l'ATUc depuis 2019, aucune situation particulière qui aurait pu amener à modifier le profil de sécurité du LEUKOTAC préalablement établi n'a été observée.

Il est important de rappeler que la GVHD aiguë est une maladie grave, d'évolution souvent fatale, et dont l'incidence chez les patients greffés est importante (entre 30 à 60% des patients concernés en post-greffe).

En dehors des corticostéroïdes, utilisés en première intention, dans un contexte curatif, mais pour lesquels environ 1 patient sur 2 sera réfractaire, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de stratégie thérapeutique unique établie

et consensuelle dans le traitement et la prise en charge de cette maladie, en dépit des alternatives thérapeutiques existantes.

Chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, aucune donnée d'efficacité ou de sécurité n'est disponible avec le Ruxolitinib.

En conclusion, et au regard des données figurant ci-dessus (intégrant les résultats de l'essai clinique INO-0107/2007-005009-24, des données issues des rapports de synthèse périodique, et du contexte actuel en terme de stratégie thérapeutique et de prise en charge de la maladie), la balance Bénéfice/Risque (B/R) reste positive quant à l'utilisation du LEUKOTAC dans la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë cortico-résistante ou cortico-dépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion » dans l'indication(s) thérapeutique « Chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante ou cortico dépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un millilitre de solution contient 1 milligramme d'inolimomab

Une ampoule de 5 mL contient 5 mg d'inolimomab.

Inolimomab est un anticorps monoclonal produit à partir de cellules hybridomes.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Solution incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante ou cortico dépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

Prescription par un hématologue ou un médecin compétent dans les maladies du sang après validation de l'indication en RCP.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population adulte

Phase d'induction :

LEUKOTAC sera administré à une dose de 0,3 mg/kg/jour pendant 8 jours (jours 1 à 8).

En l'absence de réponse complète (RC) après 8 jours de traitement, une seconde phase d'induction doit être menée pendant 8 jours supplémentaires, à la même posologie que la première induction. L'administration de LEUKOTAC doit être poursuivie jusqu'au jour 16 même si une réponse complète est obtenue avant la fin de la seconde semaine de la phase d'induction.

Phase d'entretien

La phase d'entretien doit être débutée immédiatement après la phase d'induction, au jour 9 ou au jour 17.

LEUKOTAC doit être administré à une dose de 0,4 mg/kg 3 fois par semaine.

En cas de RC le jour 9, la phase d'entretien débute immédiatement après le jour 9 et doit être poursuivie pendant 3 semaines (soit 9 injections).

En l'absence de réponse complète au jour 9 et de poursuite de la phase d'induction jusqu'au jour 16, la phase d'entretien doit être débutée immédiatement après le jour 17 et doit être poursuivie pendant 2 semaines (soit 6 injections).

La durée de traitement est d'environ 28 jours.

Population pédiatrique (à partir de 28 jours de vie)

Phase d'induction :

LEUKOTAC doit être administré à une dose de 0,4 mg/kg/jour pendant 8 jours (jours 1 à 8).

En l'absence de réponse complète (RC) après 8 jours de traitement, une seconde phase d'induction doit être menée pendant 8 jours supplémentaires, à la même posologie. L'administration de LEUKOTAC doit être

poursuivie jusqu'au jour 16 même si une réponse complète est obtenue avant la fin de la seconde semaine de la phase d'induction.

Phase d'entretien

La phase d'entretien doit être débutée immédiatement après la phase d'induction.

LEUKOTAC sera administré à une dose de 0,4 mg/kg tous les deux jours (3 fois par semaine).

En cas de RC le jour 9, la phase d'entretien doit être débutée immédiatement après le jour 9 et doit être poursuivie pendant 3 semaines (soit 9 injections).

En l'absence de réponse complète au jour 9 et de poursuite de la phase d'induction jusqu'au jour 16, la phase d'entretien doit être débutée immédiatement après le jour 17 et doit être poursuivie pendant 2 semaines (soit 6 injections).

La durée de traitement est d'environ 28 jours.

Patients âgés (≥ 65 ans)

L'expérience acquise avec Inolimomab chez les patients âgés (65 ans et plus) est limitée, aucune donnée ne suggère que les patients âgés nécessitent une posologie différente de celle des patients plus jeunes.

Mode d'administration

La solution diluée de LEUKOTAC doit être administrée en perfusion intraveineuse en 30 minutes.

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

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, ou plus généralement aux protéines de souris ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions à médiation immunologique

Des réactions allergiques peuvent survenir très rarement après administration d'inolimomab. Durant le développement clinique, un patient a présenté une réaction allergique sévère à l'injection d'inolimomab caractérisée par une hypotension, des diarrhées et une hyperthermie.

Inolimomab étant un anticorps d'origine murine, l'apparition d'anticorps humains anti-murins (HAMA) dirigés contre inolimomab a été recherchée chez les patients traités par inolimomab. La présence d'HAMA n'a pas été notée chez les patients présentant une maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante, probablement liée à l'état sévère d'immunodéficience des patients. Il est à noter que la présence d'HAMA a été rapportée chez moins de 20% des patients dont l'état d'immunodéficience est moindre et traités par inolimomab dans d'autres indications (traitement du rejet après greffe de rein, de foie ou de cœur, traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë après transplantation de moelle osseuse mais non résistant aux corticoïdes).

Effets hématologiques

Compte tenu de son mécanisme immunosuppresseur, une surveillance de la numération leucocytaire et plaquettaire doit être mise en place pendant et après le traitement par inolimomab.

Infection

Les patients transplantés recevant de nombreux traitements immunosuppresseurs ont un risque accru de développer des infections opportunistes (comme une infection à cytomégalovirus [CMV]).

L'analyse des données de l'étude clinique de phase 3 dans le traitement de 1^{ère} ligne de la GVH corticorésistante de grade II-IV a montré que le nombre d'infections a été significativement réduit d'au moins de moitié chez les patients traités par inolimomab comparé aux patients traités par sérum antilymphocytaire (voir rubrique 4.8).

Tumeurs malignes

Les patients transplantés recevant de nombreux traitements immunosuppresseurs ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (comme un lymphome) et d'autres tumeurs malignes.

L'analyse des données de l'étude clinique de phase 3 dans le traitement de 1^{ère} ligne de la GVH corticorésistante de grade II-IV n'a pas montré de différence de fréquence des affections malignes et des syndromes lymphoprolifératifs entre les deux groupes de traitement (inolimomab versus thymoglobuline) (voir rubrique 4.8).

Vaccination

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets de la vaccination avec des vaccins vivants ou inactivés, ou sur la transmission d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant inolimomab.

Cependant, l'utilisation de vaccins vivants n'est pas recommandée chez les patients immunodéprimés. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit donc être évitée chez les patients traités par inolimomab.

Les vaccins inactivés peuvent être administrés à des patients immunodéprimés ; cependant, la réponse au vaccin peut dépendre du degré d'immunosuppression et de ce fait, la vaccination peut être moins efficace au cours du traitement par inolimomab.

Excipients

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.

Inolimomab étant une immunoglobuline, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est à prévoir.

En plus des corticoïdes, d'autres médicaments administrés habituellement en transplantation ont été utilisés pendant les essais cliniques sans augmentation de la fréquence des effets indésirables. Ces médicaments concomitants comprennent notamment certains immunosuppresseurs, des antiviraux systémiques, des médicaments antibactériens et antifongiques.

L'action d'inolimomab peut être perturbée par des anticorps isotypiques dirigés contre la protéine de souris, ainsi que par l'administration concomitante d'IL-2.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En l'absence de données chez l'animal et de données cliniques, les patients en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par inolimomab.

Allaitement

On ne sait pas si inolimomab passe dans le lait maternel. Il est donc déconseillé d'allaiter pendant un traitement par inolimomab.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant un effet éventuel d'inolimomab sur la fertilité.

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

Les effets de LEUKOTAC sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables graves rapportés chez des patients ayant présenté une GvH après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou une greffe d'organes et exposés à inolimomab lors d'essais cliniques et de programmes compassionnels (n=1414) sont présentés dans le tableau ci-dessous et sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Sont listés ci-après les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur ont considéré qu'il existait un lien de causalité avec le traitement par inolimomab et les événements pour lesquels le lien de causalité n'avait pas été rapporté.

Classes de systèmes-organes		Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infections Sepsis
	Rare	Choc septique
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent	Tumeur récidivante
	Rare	Cancer hépatique Lymphome Métastase Tumeur maligne du péritoine

Classes de systèmes-organes		Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Anémie Anémie hémolytique microangiopathique Pancytopénie Syndrome hémolytique urémique Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité* Maladie du greffon contre l'hôte pulmonaire Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Obésité
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Anxiété Humeur dépressive
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Convulsion Hémorragie cérébrale
	Rare	Céphalée Convulsion grand mal Leucoencéphalopathie Syndrome de démyélinisation osmotique
Affections cardiaques	Rare	Extrasystoles ventriculaires Hypertrophie ventriculaire Insuffisance cardiaque Tachycardie
Affections vasculaires	Peu fréquent	Collapsus circulatoire Hypertension Maladie veino-occlusive Sténose artérielle
	Rare	Choc hypovolémique Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse
	Rare	Asthme Hémorragie pulmonaire Œdème pulmonaire Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausée Vomissement
	Rare	Diarrhée Hémorragie gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Insuffisance hépatique
	Rare	Cholangite
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Insuffisance rénale
Affections congénitales, familiales et génétiques	Rare	Aplasie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Décès Défaillance multiviscérale Fièvre
	Rare	Détérioration générale de l'état de santé Malaise Progression de la maladie
	Peu fréquent	Test immunologique

Classes de systèmes-organes		Effets indésirables
Investigations	Rare	Augmentation des transaminases Pression artérielle diminuée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Echec de la greffe
	Rare	Complications après une intervention

* Durant le développement clinique (étude INO-0102), un patient a présenté une réaction allergique sévère à l'injection d'inolimomab caractérisée par une hypotension, des diarrhées et une hyperthermie. La présence d'HAMA a été identifiée chez ce patient. Un patient du programme compassionnel a également présenté une réaction anaphylactique caractérisée par une perte de conscience de 30 minutes, une hypotension, une tachycardie et un érythème généralisé lors des deux dernières injections d'inolimomab.

Infections opportunistes :

Tous les patients transplantés présentent un risque accru de développer des infections opportunistes ; ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression. En effet, avant d'initier inolimomab ces patients sont immunodéprimés ou présentent un risque d'immunodépression à la suite d'un traitement antérieur ou concomitant par corticoïdes, chimiothérapie ou autres médicaments anti-rejet. Chez les patients traités par inolimomab au total 122 infections graves ont été rapportées dont 80 qui ont été considérées comme liées à inolimomab. Les infections les plus fréquemment observées étaient des infections à CMV et herpès, des infections bactériennes (Klebsiella, Legionella, staphylocoque) des infections fongiques (Aspergillus, candida). Le pourcentage de patients présentant une infection ou un sepsis était de 5,7 %.

Tumeurs malignes :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, comportant plusieurs médicaments en association dont inolimomab, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes (voir rubrique 4.4). Au total, 15 cas ont été signalés depuis le développement d'inolimomab. Parmi eux, 6 tumeurs malignes récurrentes, un cas de leucémie myéloïde aiguë, une tumeur hépatique, un lymphome, des métastases, un mycosis fongicoïde, une tumeur maligne du péritoine, une leucémie plasmocytaire et deux cancers épidermoïdes. 8 de ces 15 tumeurs malignes ont été considérées comme étant liée à l'utilisation de l'inolimomab.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée chez l'homme et n'a pas pu être atteinte chez les animaux recevant inolimomab.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur des interleukines, code ATC : L04 AC.

Mécanisme d'action

Inolimomab est un anticorps monoclonal murin (IgG1) dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (CD25, IL-2R), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique. En se liant spécifiquement à l'antigène CD25 ($K_d = 10^{-9}$ M) présent à la surface des lymphocytes T activés exprimant le récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2 (IL-2R), inolimomab empêche la liaison de l'IL-2, signal critique de prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans la maladie aiguë du greffon contre l'hôte.

Les données pharmacodynamiques indiquent qu'il faut atteindre une concentration sérique cible de l'inolimomab entre 5 et 10 µg/mL, correspondant à au moins 96 % de couverture des récepteurs cibles et 80 % d'inhibition de la prolifération des lymphocytes T médiée par l'inolimomab. Ces concentrations sériques sont atteintes assez rapidement à partir du deuxième jour d'administration d'inolimomab à la dose de 0,3 mg/kg/j.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité d'inolimomab pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte cortico-résistante après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques a été évaluée dans une étude de phase 3 multicentrique (INO-0107) randomisée en double aveugle contrôlée contre Thymoglobuline® (globuline antithymocyte (ATG)) dont l'objectif était de démontrer un taux succès au traitement supérieur chez les patients recevant inolimomab comparé aux patients recevant Thymoglobuline®.

Les résultats cette étude (100 patients ; 49 traités par inolimomab et 51 par ATG) n'ont pas permis d'atteindre le critère primaire de l'étude (critère composite basé sur survie à un an sans changement de traitement). Néanmoins, il est important de rapporter qu'une diminution du risque de décès de 37% en faveur d'inolimomab a été observée (Hazard Ratio = 0,628, intervalle de confiance [0,389 ; 1,015], p (one sided) = 0,055). Quarante-sept pourcent (47%) des patients (23/49) du groupe inolimomab versus 39% des patients (20/51) du groupe Thymoglobuline® étaient vivants à un an.

Les taux de réponse (réponse complète et partielle) au jour 29 mesurés dans les deux groupes de traitement ne montrent pas de différence significative (42,9% versus 45,1% dans le groupe inolimomab et Thymoglobuline® respectivement). Cependant, la durée de réponse est beaucoup plus longue avec l'inolimomab (durée médiane de réponse de 239 jours dans le groupe inolimomab versus 21 jours dans le groupe Thymoglobuline®).

Des données de survie long terme ont été collectées chez les 43 patients vivants à la fin de l'étude de phase 3 INO-0107 (23 inolimomab ; 20 ATG) et jusqu'à 104 mois après l'arrêt du traitement (médiane de durée de suivi : 58,4 mois). Ces données de suivi long terme ont montré une différence statistiquement significative sur la survie avec une réduction relative du risque de décès de 43% (p=0,030), en faveur d'inolimomab. Ces données confirment les observations à un an de l'étude de phase 3 INO-0107 avec un réel bénéfice clinique sur la survie statistiquement supérieure chez les patients recevant inolimomab. A noter, qu'aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique, que ce soit après 1 an de suivi ou lors de l'analyse du suivi à long terme.

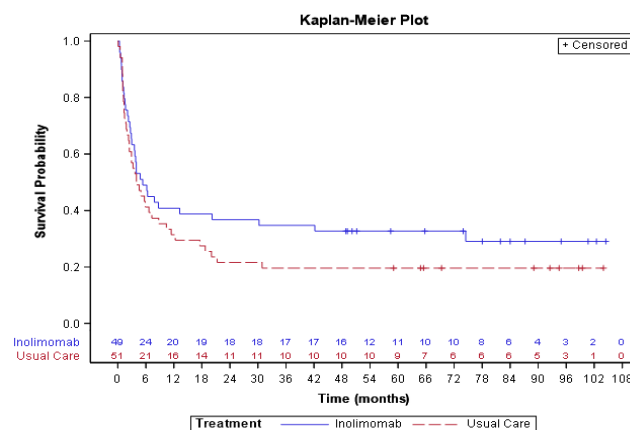


Figure 1 : Courbe de survie long terme des patients de l'étude de phase 3 INO-0107 (médiane de suivi : 58,4 mois)

Au cours de l'essai clinique, le nombre d'effets indésirables observés dans le groupe contrôle Thymoglobuline® était 20 à 30% supérieur à celui observé dans le groupe traité par inolimomab, cette différence étant statistiquement significative (p<0,001). De plus une réduction statistiquement significative (p=0,004) d'un facteur 3 concernant le nombre de patients ayant expérimenté un effet indésirable relié au traitement a été observée en faveur d'inolimomab.

La survenue des infections est réduite significativement (p<0,001) chez les patients traités par inolimomab comparé aux patients recevant Thymoglobuline® avec particulièrement une réduction des évènements infectieux mettant en jeu le pronostic vital tels que les sepsis (14% inolimomab versus 24% Thymoglobuline®) ou les chocs septiques (4% sous inolimomab versus 16% sous Thymoglobuline®).

Population pédiatrique

A ce jour, aucune étude clinique prospective n'a été conduite dans la population pédiatrique. Toutefois inolimomab a été administré chez 147 enfants présentant une maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante ou cortico dépendante dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives. Une analyse rétrospective conduite sur les données collectées dans le cadre de cette utilisation a montré un taux de réponse globale

(réponse complète et réponse partielle) de 68% au jour 20 après administration d'inolimomab et un taux de survie à un an de 60%.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'inolimomab a été évaluée chez 21 patients traités 8 jours aux doses de 0,10 ; 0,20 ; 0,30 ; 0,40 mg/kg/jour (étude INO-0102) ainsi que chez 49 patients traités avec 0,3 mg/kg/jour suivis de 0,4 mg/kg/jour trois fois par semaine (étude INO-0107).

Une analyse de pharmacocinétique de population conduite sur la base d'un modèle bi-compartimental avec une élimination linéaire a permis d'estimer une demi-vie de 44,5h, une clairance à 0,076 L/h et un volume de distribution de la phase terminale à 4,84 L dans le cadre de l'étude INO-0102, des valeurs similaires ayant été observées lors de la conduite de l'étude INO-0107.

5.3. Données de sécurité préclinique

Inolimomab a été bien toléré après administration unique (14,3 mg/kg, équivalent à 36 fois la dose recommandée chez l'homme) et répétée (jusqu'à 7,5 mg/kg/jour pendant 18 jours) chez le rat ainsi que chez le singe (jusqu'à 7,5 mg/kg/jour pendant 14 jours). Chez le singe, dans le groupe ayant reçu la plus forte dose d'inolimomab (7,5 mg/kg/jour), une femelle a été sacrifiée du fait de son état général. Toutefois cela n'a pas été attribué à un effet lié à l'administration d'inolimomab. Chez les singes traités à haute dose une déplétion lymphoïde réversible après arrêt du traitement a été observée.

Inolimomab n'a pas montré de génotoxicité au cours des tests standards.

Les effets d'inolimomab sur la reproduction, la fertilité, la tératogénicité n'ont pas été étudiés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycine.

Chlorure de sodium.

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.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après dilution, la solution doit être administrée immédiatement au patient.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

Ne pas congeler.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre incolore de type I de 5 mL contenant 5 mg d'inolimomab.

Chaque boîte contient 5 ampoules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

LEUKOTAC NE DOIT PAS être injecté directement. Le produit doit être dilué conformément aux bonnes pratiques, en particulier en matière de respect de l'asepsie, dans 50 à 100 mL de sérum physiologique (NaCl 0,9%) avant d'être administré par voie intraveineuse aux patients. Après ouverture, les ampoules doivent être utilisées immédiatement.

Pour la dilution utiliser un filtre 0,22 µm stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines :

1. Collecter le contenu de 1 à 10 ampoules de LEUKOTAC, selon la posologie prescrite, dans une seringue,
2. Fixer le filtre sur la seringue de prélèvement,
3. Injecter le contenu de la seringue à travers le filtre dans la poche de dilution (50 à 100 mL de NaCl 0,9%)

Pour effectuer le mélange, ne pas agiter la solution, mais retourner doucement la poche afin d'empêcher la formation de mousse.

Un examen visuel de la poche doit être effectué avant administration afin de déceler la présence éventuelle de particules. Ne pas utiliser en cas de présence de particules.

Aucun autre médicament ou produit ne doit être ajouté ou injecté simultanément dans la même tubulure.

Une fois la perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement par voie intraveineuse.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ELSALYS BIOTECH
317 AVENUE JEAN JAURES
69007 LYON
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 589 020 31 5 mg dans une ampoule en verre incolore de type I de 5 mL, boîte de 5 ampoules

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

Date de dernier renouvellement : 24 décembre 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

JJ mois AAAA

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang après validation de l'indication en RCP.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boite cartonnée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Inolimomab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Une ampoule de 5 mL contient 5 mg d'inolimomab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycine, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

Boite de 5 ampoules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Les ampoules doivent être utilisées immédiatement après ouverture.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

ELSALYS BIOTECH
317 AVENUE JEAN JAURES
69007 LYON

Exploitant

PHARMA BLUE
9 AVENUE PERCIER
75008 PARIS

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 589 020 3 1

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Ampoule en verre de type 1

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Inolimomab

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 mL

6. AUTRES

Sans objet.

Dénomination du médicament

LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Inolimomab

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

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

1. QU'EST-CE QUE LEUKOTAC 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

LEUKOTAC se présente sous forme d'ampoules de 5 mL contenant 5 mg d'inolimomab (principe actif). L'inolimomab est un anticorps monoclonal murin, ce qui signifie qu'il est obtenu grâce à des cellules de souris.

Les autres ingrédients de la solution sont la glycine et le chlorure de sodium.

LEUKOTAC est un médicament immunosuppresseur, c'est-à-dire qu'il agit sur votre système immunitaire en réduisant l'action de certaines cellules sanguines (les lymphocytes T) qui sont stimulées pendant la réponse immunitaire responsable de la maladie de réaction aigüe du greffon contre l'hôte.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion ?

Ne prenez jamais LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion :

- si vous êtes allergique à l'inolimomab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

LEUKOTAC est réservé à l'usage hospitalier, il vous a été prescrit par un hématologue ou un médecin compétant dans les maladies du sang, après discussion en groupe de concertation multidisciplinaire.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.

Si vous avez des doutes, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Enfants

LEUKOTAC, solution à diluer pour perfusion, ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 28 jours.

Autres médicaments et LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris sans ordonnance.

LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant les risques liés à la prise de ce traitement pendant la grossesse. Aussi, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant tout le traitement.

De même, aucune donnée n'est disponible concernant les risques liés à la prise de ce traitement pendant l'allaitement ; on ne sait pas si le principe actif passe dans le lait maternel.

L'allaitement n'est donc pas recommandé pendant la période de traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il n'existe toutefois aucune donnée indiquant que LEUKOTAC puisse altérer votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion contient du sodium.

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

3. COMMENT PRENDRE LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion ?

LEUKOTAC s'administre par voie intraveineuse.

Avant d'être administrée, la solution doit être diluée dans une solution saline isotonique.

La dose prescrite sera établie par votre médecin en fonction de votre poids.

Le contenu des ampoules de 5 mL de LEUKOTAC sera dilué dans 50 mL ou 100 mL de solution saline isotonique avant de vous être administré par un(e) infirmier(ère) au sein d'un établissement de santé.

Le schéma d'administration recommandé chez l'adulte est de 0,3 mg/kg/jour pendant 8 jours, avec éventuellement une période de 8 jours supplémentaires de traitement selon la réponse de votre maladie au traitement. Ensuite, votre médecin décidera d'arrêter le traitement ou de le poursuivre pendant deux à trois semaines à la dose de 0,4 mg/kg trois fois par semaine (les lundi, mercredi et vendredi).

Chez l'enfant, le schéma d'administration est de 0,4 mg/kg/jour pendant 8 jours, avec éventuellement 8 jours supplémentaires de traitement selon la réponse de la maladie au traitement. Ensuite, le médecin décidera d'arrêter le traitement ou de le poursuivre pendant deux à trois semaines à la dose de 0,4 mg/kg trois fois par semaine (les lundi, mercredi et vendredi).

La durée de traitement est de 28 jours.

Si vous avez pris plus de LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion que vous n'auriez dû

Sans objet.

Si vous oubliez de prendre LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Sans objet.

Si vous arrêtez de prendre LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Sans objet.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

LEUKOTAC est généralement bien toléré mais, comme avec tous les médicaments, certains patients peuvent présenter des effets secondaires. Vous pourrez présenter certaines des réactions ci-dessous, ou aucune.

Les réactions les plus fréquemment observées sont les suivantes :

- Infection (liée à un virus, une bactérie ou un champignon)
- Etat septique (infection du sang)

Dans des cas peu fréquents :

- Anémie,
- Hypertension artérielle
- Convulsions
- Infection pulmonaire,
- Baisse de la tension artérielle (collapsus circulatoire avec parfois choc)
- Récurrence de la maladie initiale
- Atteinte pulmonaire (inflammation pulmonaire)
- Insomnie
- Nausées
- Vomissements
- Récidive de la tumeur
- Syndrome hémolytique urémique
- Anémie hémolytique microangiopathique
- Diminution des globules rouges et des globules blancs
- Diminution du nombre de plaquettes sanguines
- Hémorragie cérébrale
- Diminution du calibre des artères
- Syndrome d'obstruction sinusoidale du foie
- Pneumopathie interstitielle diffuse
- Anomalie de la fonction hépatique ou rénale
- Décès
- Défaillance du fonctionnement de certains organes
- Fièvre
- Test immunologique
- Echec de la greffe

Dans des cas rares :

- Choc septique, hypersensibilité au médicament.
- Cancer du foie, lymphome, des métastases, tumeur maligne du péritoine.
- Maladie du greffon contre l'hôte pulmonaire
- Obésité
- Anxiété
- Sensation d'humeur dépressive
- Grand mal épileptique
- Céphalée
- Leuco-encéphalopathie
- Syndrome de démyélinisation osmotique
- Tachycardie (accélération du rythme cardiaque), Insuffisance cardiaque, Extrasystoles ventriculaires, Hypertrophie ventriculaire, hypotension, Choc hypovolémique
- Asthme, Hémorragie pulmonaire, œdème pulmonaire, Syndrome de détresse respiratoire.
- Diarrhées, hémorragie gastro-intestinale
- Inflammation des voies biliaires
- Aplasie
- Progression de la maladie, détérioration générale de l'état de santé, malaise
- Augmentation des transaminases, Pression artérielle diminuée
- Complications après une intervention

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence

nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion ?

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

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

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

Ne pas congeler.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

- La substance active est : l'inolimomab. Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg d'inolimomab.
- Les autres composants sont : glycine, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur

Chaque emballage en carton contient 5 ampoules en verre incolore de 5 mL de LEUKOTAC 1 mg/mL, solution incolore à diluer pour perfusion.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

ELSALYS BIOTECH
317 AVENUE JEAN JAURES
69007 LYON

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

PHARMA BLUE
9 AVENUE PERCIER
75008 PARIS

Fabricant

COLCA MEDICAL & SCIENTIFIC
1 RUE DE LA CHAUDANNE
ZONE ARTISANALE LES FERRIERES
69290 GREZIEU LA VARENNE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

