

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Daromun (2,17 mg/ml + 0,40 mg/ml), solution pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Daromun est un produit composé de deux molécules distinctes d'immunocytokine, bifikafusp alfa et onfekafusp alfa, qui sont mélangées immédiatement avant l'injection intralésionnelle. Chaque flacon de bifikafusp alfa contient 1 ml de volume administrable d'immunocytokine à une concentration nominale de 2,17 mg/ml (13 millions d'UI d'équivalents IL2/ml). Chaque flacon d'onfekafusp alfa contient 1 ml de volume administrable d'immunocytokine à une concentration nominale de 0,40 mg/ml. Après reconstitution, une solution de 2 ml de Daromun contient 2,17 mg de bifikafusp alfa et 0,40 mg d'onfekafusp alfa.

Le bifikafusp alfa est une protéine de fusion recombinante composée de deux parties : L19, un fragment d'anticorps monoclonal humain sous forme de fragment variable à chaîne unique (scFv) et IL2, la cytokine humaine Interleukin-2. Le bifikafusp alfa est produit dans des cellules hôtes d'hybridomes de souris (SP2/0-Ag14) par la technologie de l'ADN recombinant.

L'onfekafusp alfa est une protéine de fusion recombinante composée de deux parties : L19, un fragment d'anticorps monoclonal humain au format scFv et TNF α , la cytokine humaine Tumor Necrosis Factor α . L'onfekafusp alfa est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO-K1) par la technologie de l'ADN recombinant.

La partie anticorps (L19) des deux produits pharmaceutiques se lie avec une grande affinité au domaine EDB alternativement épissé de la fibronectine, qui est un marqueur bien caractérisé de la néo-angiogenèse et qui est abondamment exprimé dans le stroma périvasculaire de la plupart des tumeurs solides.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque dose de 1 ml de bifikafusp alfa contient environ 1,33 mg de sodium et 27,62 mg de mannitol.

Chaque dose de 1 ml d'onfekafusp alfa contient environ 1,89 mg de sodium et 14,75 mg de mannitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Bifikafusp alfa 2,17 mg/ml, solution injectable

Préparation liquide, stérile, exempte de particules visibles, apyrogène, pour administration intralésionnelle.

Onfekafusp alfa 0,40 mg/ml, solution injectable

Préparation liquide, stérile, exempte de particules visibles, apyrogène, pour administration intralésionnelle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DAROMUN est indiqué dans le traitement néoadjuvant des patients adultes présentant un mélanome cutané localement avancé et complètement résécable.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

DAROMUN est présenté dans un conditionnement contenant deux flacons individuels à usage unique de 1 ml chacun qui contiennent respectivement :

- 2,17 mg (13 Mio UI)/ml de bifikafusp alfa
- 0,40 mg/ml d'onfekafusp alfa

Après reconstitution, une solution de 2 ml de Daromun contient 2,17 mg de bifikafusp alfa et 0,40 mg d'onfekafusp alfa, ce qui correspond à la dose maximale recommandée.

Le traitement doit être administré une fois par semaine pendant quatre semaines consécutives.

La totalité du volume doit être répartie dans toutes les lésions injectables. Si de nouvelles lésions régionales apparaissent au cours de ces quatre semaines, elles seront traitées en même temps que les lésions préexistantes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Daromun chez les enfants n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus.

Mode d'administration

DAROMUN doit être administré par injection intralésionnelle dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires visibles, palpables ou détectables par échographie.

La totalité du contenu des deux flacons doit être mélangée, immédiatement avant l'administration intralésionnelle, comme décrit ci-dessous. La totalité du volume doit être répartie dans toutes les lésions injectables.

Instructions pour la préparation du médicament avant l'administration :

Pré-injection

- Laisser décongeler les deux flacons à température ambiante pendant environ 1 heure ou jusqu'à ce que le produit soit complètement liquide.
- Prélever la quantité souhaitée d'onfekafusp alfa du flacon correspondant dans une seringue en utilisant une technique aseptique. Peu après, prélever la quantité totale de bifikafusp alfa du flacon correspondant dans la même seringue en utilisant une technique aseptique. Une seule seringue avec une aiguille de calibre 30 pour les injections superficielles et des aiguilles de calibre 27 pour les injections profondes (sous guidage échographique) sont utilisées.
- Après décongélation et préparation comme décrit ci-dessus, le produit mélangé est stable jusqu'à 48 heures à température ambiante ou entre 2 et 8°C et doit être administré dans ce délai.

Injection

- Injecter la totalité du volume en intralésionnel dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires visibles, palpables ou détectables par guidage échographique.
- En utilisant un seul point d'insertion, injecter la solution le long de plusieurs voies aussi loin que la portée radiale de l'aiguille le permet à l'intérieur de la lésion pour obtenir une dispersion

uniforme et complète. Plusieurs points d'insertion peuvent être utilisés si la lésion est plus grande que la portée radiale de l'aiguille.

- Disperser la solution uniformément et complètement dans la lésion en tirant l'aiguille vers l'arrière sans sortir de la lésion. Rediriger l'aiguille autant de fois que nécessaire tout en injectant le reste de la dose. Continuer jusqu'à ce que la totalité de la dose soit uniformément et complètement dispersée.
- Lorsque vous retirez l'aiguille, retirez-la lentement de la lésion pour éviter toute fuite ou projection au point d'insertion.
- Répétez ces étapes pour les autres lésions à injecter. Utilisez une nouvelle aiguille chaque fois que l'aiguille est complètement retirée d'une lésion et chaque fois qu'une lésion différente est injectée.
- Une fois l'injection effectuée, les lésions sont recouvertes d'une gaze sèche et d'un pansement adhésif, et le bandage est laissé intact pendant au moins 4 à 5 jours.

Après le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance adéquate.

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

4.3. Contre-indications

- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) de DAROMUN ou à l'un des excipients mentionnés dans la section 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir section 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection sont des effets secondaires connus de l'administration intralésionnelle de DAROMUN ; il s'agit d'un trouble caractérisé par une réaction indésirable (généralement immunologique) se développant au point d'injection et généralement liée au mécanisme d'action de DAROMUN. Des AINS (par exemple, de l'ibuprofène) peuvent être administrés pour contrôler les symptômes et, si le médecin traitant le juge nécessaire, une antibiothérapie prophylactique peut être administrée.

Patients exclus des études cliniques

Les patients atteints de mélanome uvéal ou muqueux ont été exclus des essais cliniques.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Aucune étude d'interaction pharmacocinétique non clinique *in vitro* ou *in vivo* n'a été réalisée avec DAROMUN.

Autres formes d'interaction

Immunosuppression systémique

L'utilisation de corticostéroïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs au départ, avant de commencer DAROMUN, doit être évitée en raison de leur interférence potentielle avec l'activité

pharmacodynamique et l'efficacité. Cependant, les corticostéroïdes systémiques et autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après le début du traitement par DAROMUN pour traiter ou prévenir une hypersensibilité aiguë.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de DAROMUN chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité embryofœtale et une tératogénicité (voir section 5.3). DAROMUN est contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement

Comme on ne sait pas si DAROMUN peut être sécrété dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par DAROMUN.

Fertilité

Aucune étude animale n'a été réalisée pour déterminer les effets de DAROMUN sur la fertilité des mâles et des femelles (voir section 5.3).

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

Les effets de DAROMUN sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été évalués. Néanmoins, l'état général du patient et les effets indésirables possibles du traitement doivent être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par DAROMUN sont les réactions au site d'injection, la pyrexie, les frissons, les nausées, les céphalées, la fatigue, les vomissements et les syndromes grippaux, tous survenus chez plus de 10 % des patients.

Des effets indésirables graves tels que des réactions au site d'injection, une hypersensibilité au médicament, une pyrexie et une hypotension ont été observés chez plus de 1 % des patients, ainsi qu'une diplopie, une syncope (associées à des nausées, des vomissements, des frissons et une pyrexie), tandis qu'un syndrome grippal, une cellulite, une augmentation de l'amylase, une thromboembolie pulmonaire et une infection locale peuvent survenir dans de rares cas (moins de 1 % des patients).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base des essais cliniques de phase II et de phase III menés chez des patients atteints de mélanome et traités par administration intralésionnelle

hebdomadaire. Ils sont répertoriés dans le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 27.0.

Les informations ci-dessous (tableau 1) listent les effets indésirables rapportés, classés selon la fréquence 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 ($< 1/10\,000$), non connu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients atteints de mélanome localement avancé et résecable recevant DAROMUN

Infections et infestations	<i>Communs</i> cellulite <i>Peu courant</i> acarodermatite, bactériurie, érysipèle, infection de l'aine, herpès zoster, infection au point d'injection, infection localisée, rhinopharyngite, herpès buccal, abcès sous-cutané, infection des voies urinaires
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)	<i>Peu courant</i> douleur tumorale, néoplasme
Troubles du système sanguin et lymphatique	<i>Communs</i> leucocytose, anémie, éosinophilie <i>Peu courant</i> thrombocytopénie, thrombocytose
Troubles du système immunitaire	<i>Communs</i> hypersensibilité aux médicaments
Troubles endocriniens	<i>Peu courant</i> hypothyroïdie, thyroïdite à médiation immunitaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Communs</i> diminution de l'appétit, hyponatrémie, hypophosphatémie <i>Peu courant</i> hyperuricémie, hypokaliémie, carence en fer
Troubles psychiatriques	<i>Communs</i> l'anxiété <i>Peu courant</i> humeur dépressive, dépression, agitation
Troubles du système nerveux	<i>Très fréquente</i> maux de tête <i>Communs</i>

	vertiges, migraine, sciatique, syncope, tremblements <i>Peu courant</i> syndrome du canal carpien, dysgueusie, paralysie faciale, hypertonie, méningisme, contractions musculaires involontaires, myoclonie, paresthésie, présyncope, perte sensorielle
Troubles oculaires	<i>Peu courant</i> diplopie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	<i>Communs</i> vertige <i>Peu courant</i> gêne dans l'oreille
Troubles cardiaques	<i>Communs</i> tachycardie, palpitations <i>Peu courant</i> insuffisance cardiaque, troubles cardiovasculaires, tachycardie sinusale
Troubles vasculaires	<i>Communs</i> hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices <i>Peu courant</i> embolie, lymphoedème
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	<i>Communs</i> dyspnée, toux <i>Peu courant</i> dysphonie, épistaxis, congestion nasale, douleur oropharyngée, embolie pulmonaire
Troubles gastro-intestinaux	<i>Très fréquente</i> nausées, vomissements <i>Communs</i> douleur abdominale supérieure, diarrhée <i>Peu courant</i> distension abdominale, incontinence anale, colite, constipation, reflux gastro-œsophagien, odynophagie
Troubles hépatobiliaires	<i>Peu courant</i> hypertransaminasémie

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Communs</i> érythème, sueurs nocturnes, prurit, éruption cutanée, hyperhidrose, cloque, nécrose cutanée <i>Peu courant</i> kératose actinique, sueur froide, dermatite, dermatite de contact, peau sèche, érythème polymorphe, éruption érythémateuse, éruption maculo-papulaire, réaction de type sarcoïde, ulcère cutané, urticaire.
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	<i>Communs</i> arthralgie, douleur dans les extrémités, douleur dorsale, myalgie <i>Peu courant</i> douleur à l'aîne, polyarthrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquente</i> réaction au point d'injection, pyrexie, frissons, fatigue, syndrome grippal <i>Communs</i> douleur au point d'injection, douleur, asthénie, œdème périphérique, douleur axillaire, œdème, gonflement, induration, inflammation, érythème au point d'injection, œdème localisé, douleur thoracique, inflammation au point d'injection, trouble de la régulation de la température <i>Peu courant</i> gêne thoracique, œdème du visage, sensation de froid, nécrose au point d'injection, éruption au point d'injection, gonflement au point d'injection, ulcère au point d'injection, malaise, douleur thoracique non cardiaque, douleur au point de ponction, ulcère.
Investigations	<i>Communs</i> augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la température corporelle, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, augmentation de la protéine c-réactive, augmentation de la transaminase <i>Peu courant</i>

	allongement du temps de céphaline activée, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation du glucose sanguin, augmentation du potassium sanguin, diminution de la fraction d'éjection, diminution du taux de filtration glomérulaire, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation du rapport international normalisé, ganglion lymphatique palpable, augmentation du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du nombre de plaquettes
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	<i>Communs</i> sérome, déhiscence de la plaie, sécrétion de la plaie <i>Peu courant</i> contusion, nausée procédurale, lésion cutanée due à l'irradiation, abrasion cutanée

Description des effets indésirables sélectionnés

Réaction au point d'injection

Les réactions au point d'injection sont des effets secondaires connus de l'administration intralésionnelle de DAROMUN (plus de 60 % des patients traités par DAROMUN ont présenté une réaction au point d'injection) ; il s'agit d'un trouble caractérisé par une réaction indésirable (généralement immunologique) se développant au point d'injection et le système de classification est basé sur la présence des facteurs suivants :

- Grade 1 : sensibilité avec ou sans symptômes associés (par exemple, chaleur, érythème, démangeaisons).
- Grade 2 : douleur, lipodystrophie, œdème, phlébite.
- Grade 3 : ulcération ou nécrose, lésions tissulaires graves, intervention chirurgicale indiquée.
- Grade 4 : conséquences menaçant la vie ou intervention urgente indiquée.
- Jusqu'à présent, aucune réaction au point d'injection de gravité supérieure à 3 n'a été enregistrée (11,9 % des patients ont présenté une réaction au point d'injection de gravité 3).

Les études de phase II et de phase III ont porté sur l'administration d'une dose hebdomadaire unique de DAROMUN et la durée du traitement a été de 4 semaines au maximum. Dans ce contexte, les effets indésirables, y compris les réactions au point d'injection, étaient proportionnels au nombre d'administrations.

La nécrose tumorale et le recrutement des médiateurs de l'inflammation au niveau du site tumoral constituent un mécanisme majeur de l'effet anticancéreux de DAROMUN. Ainsi, en cas de présence d'une zone nécrosée, il est important d'évaluer si la nécrose et l'inflammation sont localisées exclusivement dans le tissu tumoral (signe d'efficacité) ou si des tissus sains sont également impliqués.

En outre, de larges réactions locorégionales au point d'injection pouvant imiter des infections locorégionales, en cas de suspicion d'infection locorégionale après l'administration de DAROMUN, il peut être nécessaire d'évaluer soigneusement le diagnostic différentiel entre l'inflammation et l'infection "stériles" médiées par l'IL2 et le TNF. Les évaluations suggérées sont les suivantes :

- mesure de la procalcitonine sérique (marqueur d'infection) par rapport à la PCR/VES (marqueur d'inflammation),
- en cas de fièvre, compléter par des hémocultures,
- en cas de cloques/plaies cutanées/sécrétions séreuses ou purulentes, compléter par un écouvillon cutané

Des AINS (par exemple, de l'ibuprofène) peuvent être administrés pour contrôler les symptômes et, si le médecin traitant le juge nécessaire, une antibiothérapie prophylactique peut être administrée.

Immunogénicité

Dans l'étude de phase II, le taux d'incidence global des anticorps anti-protéines de fusion (HAFA) était de 26,3 % (5 sur 19 patients évaluable). Aucun des échantillons positifs n'a pu rivaliser avec l'antisérum de lapin de référence, ce qui indique le potentiel immunogène limité de L19IL2 et de L19TNF après des administrations intratumorales combinées répétées.

Dans l'étude de phase III, un taux d'incidence légèrement plus élevé de HAFA pour L19IL2 et L19TNF a été observé (chez 34,5 % et 5,3 % des patients, respectivement). L'augmentation était la plus forte au 29e jour, mais dans la plupart des cas, la réponse était faible et transitoire, et disparaissait généralement au moment du suivi suivant des patients. Ces résultats confirment le faible potentiel immunogène de la L19IL2 et de la L19TNF après les administrations intratumorales combinées répétées de cette étude.

Dans l'ensemble, les données disponibles indiquent un faible potentiel d'immunogénicité de ces immunocytokines dans le contexte clinique, quelle que soit la voie d'administration utilisée. Cette conclusion est conforme aux attentes, car la séquence d'acides aminés des deux produits est entièrement humaine.

Événements à médiation immunitaire

Le nombre de patients ayant présenté des événements à médiation immunitaire au cours des essais cliniques de phase II et de phase III est inférieur à 3 % : un épisode de thyroïdite à médiation immunitaire chez un patient ayant déjà reçu le nivolumab, un épisode de colite grave chez un patient ayant déjà reçu le pembrolizumab et l'ipilimumab, un épisode de dermatite, un épisode d'érythème polymorphe chez un patient ayant déjà eu une éruption maculo-papulaire pendant le traitement par le pembrolizumab et un épisode d'éruption maculo-papulaire ; à l'exception de la colite, tous les autres événements ont été caractérisés par une gravité légère.

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

4.9. Surdosage

Il n'y a pas d'expérience clinique de surdosage avec DAROMUN.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

Population pédiatrique

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {Combinaisons d'agents antinéoplasiques}, code ATC : {L01XY04}.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action antitumorale du produit repose sur les activités spécifiques des deux cytokines, l'IL-2 ou le TNF. L'administration de rIL2 in vivo augmente l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et induit également des cellules T auxiliaires spécifiques, des cellules tueuses naturelles et des cellules tueuses activées par les lymphokines (LAK). D'autre part, l'administration de TNF active plusieurs voies qui conduisent finalement à l'extravasation d'érythrocytes et de lymphocytes qui provoquent une nécrose hémorragique de la tumeur. Le TNF cible également le système vasculaire associé à la tumeur en induisant une hyperperméabilité et une destruction rapide de la paroi vasculaire. En outre, le TNF favorise la prolifération des lymphocytes B et T activés, le développement des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules sécrétrices d'immunoglobulines, et active les monocytes/macrophages pour qu'ils tuent les cellules tumorales, ainsi que les granulocytes pour qu'ils présentent une activité phagocytaire accrue, une explosion respiratoire et une dégranulation, ainsi qu'une adhérence à l'endothélium.

La partie anticorps (L19) des deux ingrédients pharmaceutiques se lie avec une grande affinité au domaine EDB alternativement épissé de la fibronectine, qui est un marqueur bien caractérisé de la néoangiogenèse et qui est abondamment exprimé dans le stroma périvasculaire de la plupart des tumeurs solides (et des métastases de plusieurs hémopathies malignes), mais pratiquement indétectable dans les organes et tissus humains adultes, à l'exception du placenta et de l'endomètre en phase de prolifération. Les fusions anticorps-cytokines basées sur l'anticorps L19 sont préférentiellement ancrées dans la tumeur, après administration intraveineuse ou injection intralésionnelle. Par conséquent, leurs charges utiles sont détectées dans les lésions tumorales pendant des intervalles de temps beaucoup plus longs que les cytokines non ciblées.

Effets pharmacodynamiques

L'essai de phase III, une étude sur les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) menée sur 32 patients, a révélé que près de 90 % des patients traités par bifikafusp alfa/onfekafusp alfa présentaient un nombre élevé ou intermédiaire de lymphocytes infiltrant leurs tumeurs. Seuls 11 % des patients présentaient un faible nombre de TIL. Dans le groupe témoin (chirurgie seule), 41 % des patients présentaient un nombre élevé/intermédiaire de TIL dans les tumeurs et 59 % un faible nombre de TIL. Dans l'analyse numérique, les cellules T CD8 étaient beaucoup plus abondantes dans les échantillons provenant de patients traités par bifikafusp alfa/onfekafusp alfa que dans ceux provenant de patients n'ayant subi qu'une intervention chirurgicale, et ce de manière hautement significative sur le plan statistique ($p < 0,0001$).

Un nombre statistiquement plus élevé de cellules T CD4 ($p = 0,0146$) et de Treg ($p = 0,0103$) a également été observé chez les patients ayant reçu le traitement bifikafusp alfa/onfekafusp alfa, tandis que la différence dans le nombre de cellules NK n'était pas significative.

En résumé, les résultats ci-dessus indiquent que le bifikafusp alfa/onfekafusp alfa provoque un puissant effet immunostimulant dans le microenvironnement tumoral, reflété par le taux de réponses pathologiques complètes malgré la courte durée du traitement dans cette étude. La stimulation possible des cellules mémoires peut également avoir un impact sur l'effet antitumoral systémique sur les lésions voisines et distantes non injectées (par exemple, les ganglions lymphatiques médiastinaux), comme cela a été observé dans l'étude de phase II.

Efficacité et sécurité clinique

NCT02076633 : étude prospective multicentrique de phase II, non randomisée, chez des patients atteints de mélanome au stade clinique III ou IV M1a.

L'efficacité de DAROMUN administré par injections intralésionnelles a été évaluée dans une étude prospective multicentrique de phase II, non randomisée, chez des sujets atteints d'un mélanome malin de la peau confirmé histologiquement et présentant des lésions cutanées et/ou sous-cutanées injectables au stade clinique III ou IV M1a. Un mélange de bifikafusp alfa (à la dose de 10 millions d'UI équivalent IL2 et d'onfekafusp alfa (312 µg) a été distribué une fois par semaine parmi les lésions par le biais de multiples injections intralésionnelles. La durée du traitement par patient était de 4 semaines maximum. Les patients participants ont été suivis régulièrement jusqu'à 12 mois après le début du traitement.

Au total, 22 patients évaluable ont été inclus dans l'étude et 20 patients ont été évalués pour les critères d'efficacité et inclus dans la population d'efficacité. Selon le protocole, tous les sujets recrutés ont été diagnostiqués avec un mélanome malin de la peau confirmé histologiquement et avaient déjà subi une intervention chirurgicale ; 11 (55%) d'entre eux avaient également déjà reçu un traitement de chimiothérapie.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'efficacité du produit, mesurée par le taux de réponse complète (CRR) chez les patients présentant des lésions traitées à la semaine 12 (taux de patients présentant une réponse complète). Une RC a été observée chez 2 patients (10,0 %) sur les 20 patients évaluable pour l'efficacité ($p=0,0003$).

En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires de l'étude, les résultats suivants ont été obtenus :

Taux de réponse objective (ORR)

L'OR des lésions traitées a été rapporté chez 12 patients (60,0%) à la semaine 12 ($p=0,3711$).

L'OR des lésions traitées et non traitées a été rapporté chez 12 patients (60,0%) à la semaine 12 ($p=0,3711$), chez 8 (40,0%) à la semaine 24 ($p=0,3711$) et chez 8 (40,0%) à la semaine 36 ($p=0,3711$).

Taux de contrôle de la maladie (DCR)

Un contrôle de la maladie (DC) des lésions traitées a été rapporté chez 16 patients (80,0 %) à la semaine 12 ($p=0,0073$).

Une DC des lésions traitées et non traitées a été rapportée chez 15 patients (75,0 %) à la semaine 12 ($p=0,0253$), chez 10 (50,0 %) à la semaine 24 ($p=1,000$) et chez 10 (50,0 %) à la semaine 36 ($p=1,000$).

Durée de la réponse objective (OR)

La durée médiane de la RO des lésions traitées était de 309,0 jours (IC 95 % : 75,0-NE) et la durée moyenne ($\pm$ StE) de la RO était de $252,17 \pm 32,90$ jours. La durée médiane de la RO des lésions traitées

et non traitées n'était pas évaluable (IC 95 % : 75,0 jours-NE) en raison de l'absence d'événements (SD et PD), tandis que la durée moyenne ($\pm$ StE) de la RO était de $226,11 \pm 26,63$ jours.

Durée de la lutte contre la maladie

La durée médiane de la DC des lésions traitées était de 346,0 jours (IC à 95 % : 176,0-NE) et la durée moyenne ($\pm$ StE) de la DC était de $279,16 \pm 32,56$ jours. La durée médiane de la DC des lésions traitées et non traitées n'était pas évaluable (IC 95 % : 42,0 jours-NE) en raison de l'absence d'événements (PD) et la durée moyenne ($\pm$ StE) de la DC était de $137,00 \pm 14,62$ jours.

Survie globale (SG)

La probabilité de survie ($\pm$ StE) dans la population efficace était de $100,0 \pm 0,0$ % à 6 mois, $94,12 \pm 5,71$ % à 12 mois, $82,35 \pm 12,08$ % à 18 mois et $68,63 \pm 16,08$ % à 24 mois.

Le traitement a été bien toléré. Le taux et le type d'EI liés au traitement correspondaient au profil de sécurité connu des médicaments étudiés, à savoir les réactions au site d'injection et la pyrexie comme effets indésirables les plus fréquents.

NCT02938299 (PIVOTAL) : une phase III pour comparer le traitement néoadjuvant avec DAROMUN suivi d'une chirurgie (bras de traitement) par rapport à la chirurgie seule (bras de contrôle).

Il s'agit d'une étude de phase III, ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique et comparative sur l'efficacité d'un traitement intratumoral néoadjuvant par bifikafusp alfa/onfekafusp alfa suivi d'une intervention chirurgicale par rapport à une intervention chirurgicale immédiate chez des patients atteints d'un mélanome entièrement résecable et présentant des métastases cutanées régionales injectables et/ou des métastases ganglionnaires. Le traitement postopératoire avec des thérapies adjuvantes approuvées par l'EMA était autorisé à la discrétion du médecin traitant dans les deux bras de l'étude.

Les patients adultes ayant reçu un diagnostic clinique de mélanome malin de la peau à un stade localement avancé (défini par les stades III B et III C selon la 7^e édition de l'AJCC) et pouvant bénéficier d'une résection chirurgicale complète. Les sujets éligibles devaient présenter une maladie mesurable et être candidats à une thérapie intralésionnelle avec au moins une lésion injectable de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire (≥ 10 mm dans le diamètre le plus long) ou avec de multiples lésions injectables qui, au total, avaient un diamètre le plus long de ≥ 10 mm. Un traitement antitumoral antérieur de la lésion primaire du mélanome, y compris la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques approuvés (par exemple, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire adjuvants, les inhibiteurs de BRAF/MEK, etc).

Tous les patients ont subi une visite de dépistage et d'évaluation de la tumeur dans les 2 semaines précédant la randomisation. Un examen TEP/CT au FDG devait être enregistré au début de l'étude. Les patients randomisés dans le groupe de traitement ont bénéficié d'une première évaluation de la tumeur à la fin du traitement par L19IL2/L19TNF (semaine 5) et avant l'intervention chirurgicale. La photographie numérique a été utilisée pour documenter l'évolution des lésions cutanées injectées à la fin de la période de traitement. Une analyse histopathologique a été réalisée sur toutes les lésions enlevées chirurgicalement. Une analyse immunohistochimique des populations lymphocytaires infiltrant la tumeur a également été réalisée chez une partie des patients. Par la suite, pour les patients randomisés dans le bras 1 et le bras 2, une évaluation de la tumeur a été effectuée tous les 3 mois après la randomisation (6 mois pour l'imagerie par TEP/CT au FDG), pour un maximum de 36 mois après la randomisation ou jusqu'à la démonstration d'une progression de la maladie ou jusqu'au retrait du consentement.

En plus de ce qui précède, et dans le but de recueillir des informations sur la survie globale, des visites de suivi ou des contacts téléphoniques (pour les patients déjà en phase de progression) ont été effectués au moins tous les 6 mois jusqu'à 60 mois.

Deux cent cinquante-six patients ont été randomisés dans l'un ou l'autre bras de l'étude. L'analyse primaire de l'efficacité de la survie sans récurrence a été réalisée sur 246 patients. Sur ces 246 patients, 122 ont été randomisés dans le groupe de traitement bifikafusp alfa/onfekafusp alfa, dont 118 ont reçu au moins une dose du médicament étudié (intensité médiane de la dose de 83,3 % pour le bifikafusp alfa et de 75 % pour l'onfekafusp alfa), tandis que 124 patients ont été randomisés dans le groupe de traitement chirurgical uniquement.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients se sont avérées bien équilibrées entre les deux bras de l'étude de phase III, en termes de caractéristiques démographiques de base, de caractéristiques tumorales et de traitements anticancéreux antérieurs.

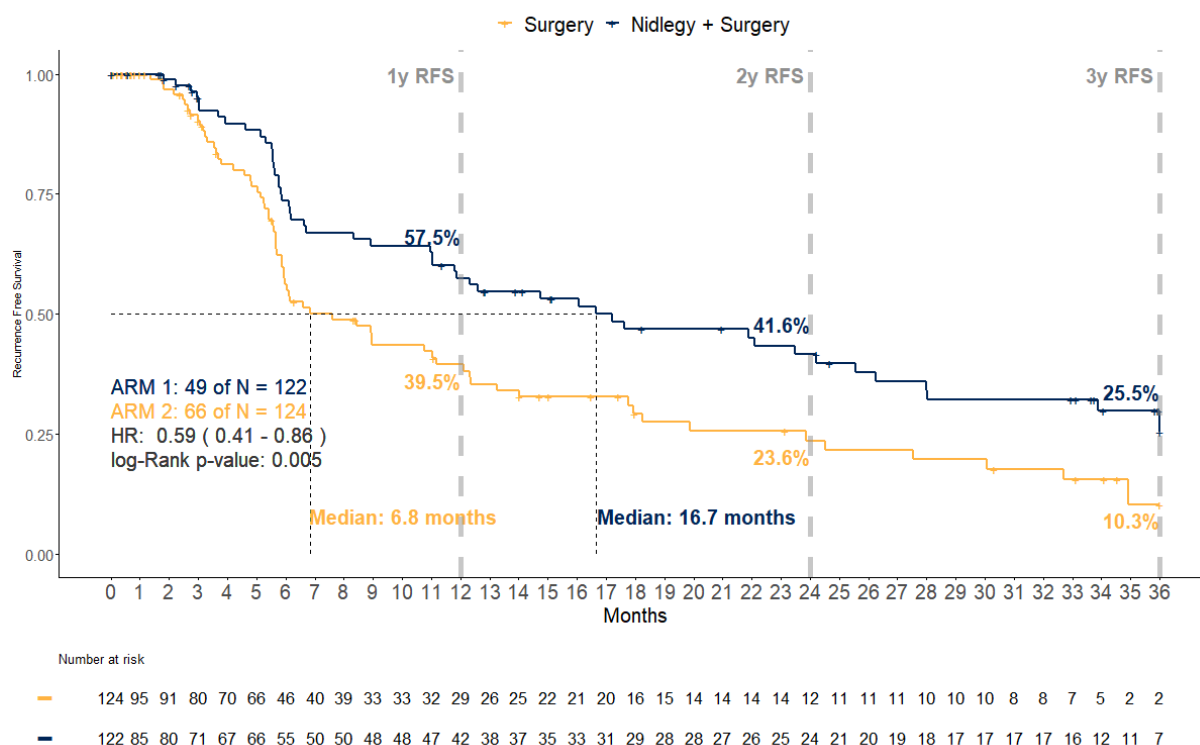
Tableau 2 : Caractéristiques de base des patients de l'étude PIVOTAL (NCT02938299)

	NCT02938299 (PIVOT)	
	ARM 1 (n =122)	ARM 2 (n=124)
Âge, années Médiane (intervalle)	(n=121) 65 (23-88)	(n=123) 63 (22-91)
Sexe - nombre (%)		
Femmes	53 (43,4)	55 (44,4)
Hommes	69 (56,6)	68 (55,3)
ECOG PS - nombre (%)		
0	113 (92,6)	119 (96,8)
1	9 (7,4)	4 (3,3)
Taux de LDH - nombre (%)		
Faible ou normal	106 (85,3)	101 (82,1)
Haut	16 (13,1)	22 (17,9)
Statut de mutation BRAF - nombre (%)		
Muté	48 (39,3)	40 (32,3)
Type sauvage	41 (33,6)	51 (41,1)
Inconnu	33 (27,1)	33 (26,6)
Temps médian depuis le premier diagnostic de mélanome	25,0 mois (95% CI : 18,9 – 35,0)	25,4 mois (95% CI : 19,5 – 33,0)
Stade de la maladie - nombre (%) [AJCC 7^e Ed.]		
IIIB	33 (27,0)	33 (26,6)
IIIC	60 (49,2)	67 (54,0)
IIIX	24 (19,7)	23 (18,6)
IV	5 (4,1)	1 (0,8)
Stade de la maladie - nombre (%) [AJCC 8th Ed.] - analyse rétrospective		
IIIB	23 (18,9)	26 (21,0)
IIIC	84 (68,8)	88 (71,0)
IIID	10 (8,2)	5 (4,0)
III non spécifié	-	4 (3,2)
IV	5 (4,1)	1 (0,8)
Chirurgie antérieure - n (%)		
Non	11 (9,0)	9 (7,3)
Oui	111 (91,0)	115 (92,7)
Nombre médian d'interventions chirurgicales antérieures - n (min-max)	2,0 (1,0 – 12,0)	2,0 (1,0 – 12,0)
Radiothérapie antérieure - n (%)		
Non	115 (94,3)	120 (96,8)
Oui	7 (5,7)	4 (3,2)
Traitement systémique antérieur - n (%)		
Non	79 (64,8)	81 (65,3)
Oui	43 (35,3)	43 (34,7)

Le temps médian depuis le premier diagnostic de mélanome était de 25 mois dans les deux groupes : 92% des patients avaient subi au moins une résection chirurgicale antérieure, ~39% avaient reçu une thérapie systémique ou une RT (la plupart en intention adjuvante).

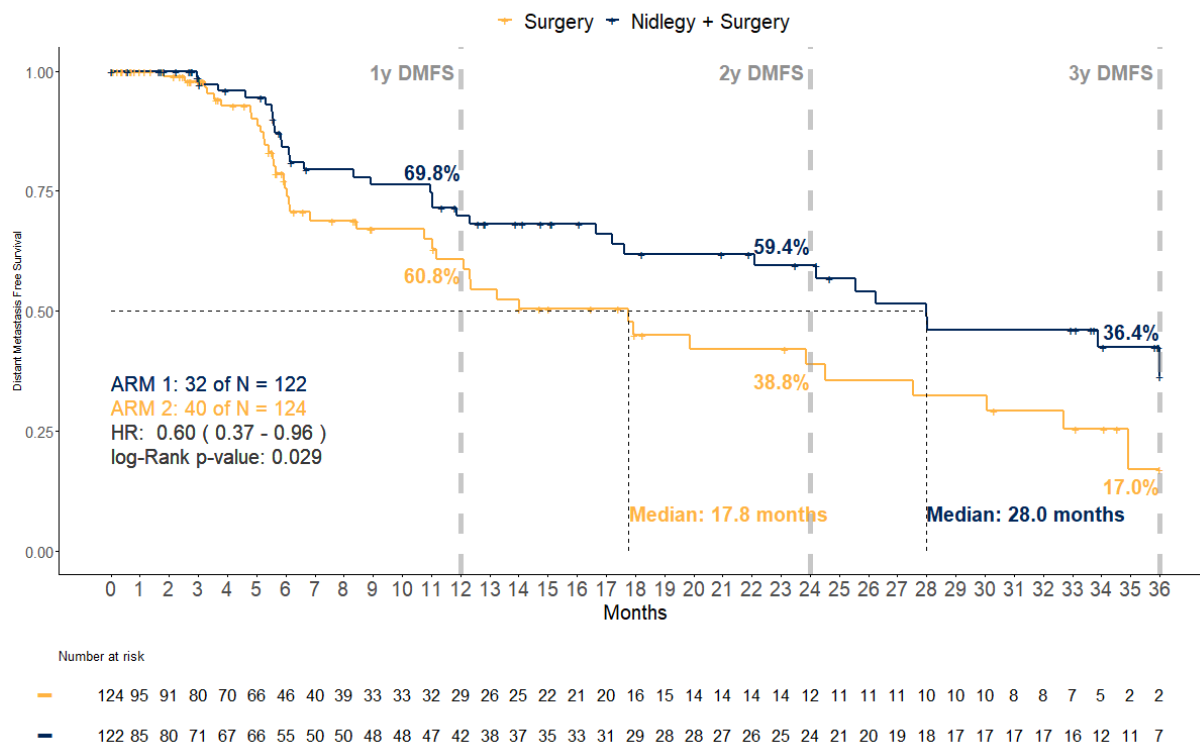
L'utilisation de bifikafusp alfa/onfekafusp alfa comme traitement néoadjuvant augmente la survie médiane sans récidive (SSR) de 9,9 mois d'après le comité de revue indépendant en aveugle (BICR) par rapport au groupe témoin, avec une réduction de 41 % du risque de récidive ou de décès chez les patients traités par bifikafusp alfa/onfekafusp alfa selon l'analyse du BICR (Figure 1). Avec un suivi médian de 21,2 mois à la date de clôture de la base de données pour l'analyse primaire, la SSR médiane a été estimée à 16,7 mois pour le groupe expérimental et à 6,8 mois pour le groupe témoin (HR = 0.59 ; IC 95 % [0,41 ; 0,86] ; log-rank p=0,005) selon le BICR, et de 24,2 mois et 10,7 mois, respectivement, selon l'évaluation des investigateurs (IA) (HR = 0,61 ; IC 95 % [0,41 ; 0,92] ; log-rank p=0,018).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans récidive par bras de traitement dans l'étude PIVOTAL (NCT02938299)



L'analyse d'autres critères d'évaluation secondaires tels que la survie sans métastase à distance (DMFS) et la survie sans métastase locale (LRFS) a également montré que les patients randomisés dans le bras néoadjuvant bifikafusp alfa/onfekafusp alfa obtenaient de meilleurs résultats que les patients du bras témoin (chirurgie seule). Plus précisément, l'association bifikafusp alfa/onfekafusp alfa a permis de réduire de 40 % le risque de récidive à distance ou de décès sans récidive dans le groupe expérimental (figure 2). Le traitement néoadjuvant a également permis d'améliorer de manière significative la DMSF, avec un HR de 0,60 (IC à 95 % [0,37 ; 0,95] ; log-rank p=0,029). Vingt-et-un pour cent des patients du bras expérimental ont présenté une réponse pathologique complète (pCR).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans métastase à distance par bras de traitement dans l'étude PIVOTAL (NCT02938299)



Les résultats d'efficacité des essais de phase III sont résumés dans le tableau suivant (tableau 3) :

Tableau 3 : Résultats de l'efficacité dans l'étude PIVOTAL (NCT02938299)

Critère de jugement	bifikafusp alfa/onfekafusp alfa + chirurgie n=122	Chirurgie seule n=124
Survie sans récidive		
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	49 (40%)	66 (53%)
Médiane en mois (IC 95 %)	16,7 (11,0 ; 25,6)	6,8 (5,9 ; 11,1)
Rapport de risque (IC 95 %)	0,59 (0,41 ; 0,86)	
Valeur p (test log-rank)	0,005	
Survie sans métastase à distance		
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	32 (26%)	40 (32%)
Médiane en mois (IC 95 %)	28,0 (17,6 ; NR)	17,8 (11,0 ; 24,5)
Rapport de risque (IC 95 %)	0,60 (0,37 ; 0,96)	
Valeur p (test log-rank)	0,029	

Le traitement adjuvant post-chirurgical à la discrétion de l'investigateur était autorisé dans les deux bras : 29,8 % des patients du bras investigateur et 40,5 % des patients du bras témoin ont reçu une immunothérapie adjuvante et/ou une thérapie ciblée et/ou une radiothérapie. Une analyse de sensibilité planifiée à l'avance avec un modèle multivarié de Cox contrôlant l'effet du traitement adjuvant a montré

que la DAROMUN néoadjuvante (HR = 0,6 ; p=0,009) et le traitement adjuvant post-chirurgical (HR = 0,6, p=0,008) augmentaient de manière significative et indépendante la probabilité d'être en vie sans rechute.

L'analyse immunohistochimique des lésions excisées montre un afflux massif de lymphocytes infiltrant la tumeur chez la plupart des patients traités par bifikafusp alfa/onfekafusp alfa intralésionnel néoadjuvant, par opposition aux patients du groupe témoin, qui présentent principalement un faible degré d'infiltration de la tumeur par les lymphocytes. Les infiltrats immunitaires, tant par évaluation visuelle que par analyse numérique, montrent que la population de cellules T cytotoxiques CD8 est significativement plus abondante chez les patients qui ont reçu le traitement néoadjuvant avant la chirurgie.

L'évaluation de la sécurité pour tous les patients inclus dans le groupe de traitement a été effectuée à la semaine 5. Les événements indésirables survenus au cours du traitement (TEAE) ont été classés selon les critères communs de toxicité (version 4.03, CTCAE) et le grade le plus défavorable a été retenu pour tous les patients traités. Les valeurs biologiques et les signes vitaux ont été recueillis. L'évaluation des anticorps anti-protéines de fusion (HAFA) a été effectuée sur les patients inclus dans le groupe de traitement avant la première administration du médicament, le jour de la visite d'innocuité et lors du premier suivi.

Des effets indésirables de grade 3 liés au traitement ont été observés dans 27,0 % des cas, principalement des réactions au point d'injection (12,3 %), tandis qu'un seul effet indésirable de grade 4 lié au traitement (0,8 %) a été signalé. Aucun décès lié au traitement n'a été observé au cours de l'étude.

Les effets indésirables liés au traitement observé avec DAROMUN étaient bénins et gérables, en accord avec le mécanisme d'action proposé et avec le profil de sécurité favorable précédemment rapporté dans l'étude de phase II.

Population pédiatrique

Sans objet.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du bifikafusp alfa et de l'onfekafusp alfa ont été étudiées dans le cadre d'essais cliniques au cours desquels les agents individuels ont été administrés en perfusion intraveineuse de courte durée (30 à 60 minutes) à des patients cancéreux. Les produits ont présenté un profil de clairance essentiellement monophasique, qui a pu être ajusté par une exponentielle unique avec une demi-vie d'environ 60 et 30 minutes, respectivement.

L'administration intratumorale de DAROMUN dans le cancer de la peau devrait être associée à un long temps de résidence sur le site de la maladie, avec une fuite minimale du produit dans le sang périphérique. Une étude pharmacocinétique de DAROMUN, après administration intralésionnelle chez des patients atteints de mélanome de stade IIIB/C, a été menée dans le cadre de l'étude de phase 3 NCT03567889. Une analyse pharmacocinétique dense a été réalisée chez les 12 premiers patients recrutés dans le bras expérimental de cette étude.

L'analyse comparative des études de monothérapie avec administration systémique et des études de thérapie combinée avec administration intratumorale montre des valeurs de C_{max} plus faibles dans ce dernier cas. Les valeurs de T_{max} et de T_{1/2} sont conformes à la même tendance que les valeurs de C_{max} et indiquent un temps de résidence plus long des immunocytokines sur les lésions tumorales riches en antigènes, en raison de l'ancrage de la substance active par la partie L19, lors de l'injection intralésionnelle. Un modèle mathématique a été appliqué à l'évaluation d'une fuite possible de L19IL2

et de L19TNF des tumeurs injectées dans la circulation. La Cmax et l'AUC (0-t) observées ne représentaient qu'une fraction (jusqu'à un maximum de 25,8 %) des valeurs théoriques calculées pour la dose administrée de L19IL2 et de L19TNF.

Absorption

Aucune étude d'absorption n'a été réalisée avec le bifikafusp alfa et l'onfekafusp alfa.

Distribution

La biodistribution de bifikafusp alfa et onfekafusp alfa dans les tissus et les organes de souris porteuses de tumeurs a été réalisée.

Bifikafusp alfa

Des études de biodistribution avec le bifikafusp alfa radiomarqué¹²⁵I ont été menées sur des souris porteuses de tumeurs avec une dose de 500 mg/kg. Des échantillons ont été prélevés 3, 6 et 24 heures après l'administration. Le bifikafusp alfa s'est localisé spécifiquement dans la tumeur, avec un rapport tumeur/organe favorable.

Onfekafusp alfa

Des études de biodistribution avec l'onfekafusp alfa radiomarqué¹²⁵I ont été menées sur des souris porteuses de tumeurs avec une dose de 4,6 kBq/souris. Des échantillons ont été prélevés 3, 6, 24 et 48 heures après l'administration. L'onfekafusp alfa s'est localisé spécifiquement dans la tumeur, avec un rapport tumeur/organe favorable.

Biotransformation

Aucune étude de métabolisme n'a été réalisée avec le bifikafusp alfa et l'onfekafusp alfa, car ces études ne sont pas considérées comme nécessaires ou pertinentes pour des produits biologiques tels que DAROMUN (CPMP/ICH/302/95). Comme d'autres protéines thérapeutiques, DAROMUN devrait être métabolisé principalement par catabolisme protéolytique.

Aucune étude pharmacocinétique non clinique in vitro ou in vivo sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec DAROMUN. Il a été démontré que les cytokines modulent l'expression des enzymes et des transporteurs du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, l'administration de DAROMUN pourrait potentiellement affecter les niveaux des enzymes CYP et des transporteurs par la normalisation des états inflammatoires et, par conséquent, moduler la clairance des médicaments concomitants qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs. Cependant, les interactions médicamenteuses médiées par les cytokines observées en clinique à ce jour ont été modestes, entraînant une modification de moins de 2 fois de l'exposition d'un médicament à petite molécule administré en concomitance.

Élimination

Les études d'élimination standard réalisées pour les médicaments à petites molécules ne sont pas considérées comme nécessaires ou pertinentes pour les produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie tels que DAROMUN (CPMP/ICH/302/95). Par conséquent, aucune étude d'excrétion n'a été réalisée sur des espèces non cliniques pour DAROMUN.

Linéarité/non-linéarité

Sans objet.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Sans objet.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le bifikafusp alfa et l'onfekafusp alfa ont fait l'objet de tests non cliniques chez le rat (toxicité aiguë par voie intraveineuse, études de détermination de la gamme de doses) et chez le singe Cynomolgus (études préliminaires de perfusion intraveineuse, études de détermination de la gamme de doses, toxicité de la perfusion intraveineuse). Les études de toxicité aiguë chez le rat ont montré que l'administration intraveineuse de bifikafusp alfa était bien tolérée, sans résultat nécropsique anormal, tandis que l'administration i.v. d'onfekafusp alfa n'était bien tolérée qu'à la dose de 0,45 mg/kg. La CSEO du bifikafusp alfa chez le rat après une seule administration intraveineuse est supérieure à 10,56 mg/kg. La CSEO de l'onfekafusp alfa chez le rat après une seule administration intraveineuse était de 0,45 mg/kg.

Des études de toxicité à doses répétées n'ont été réalisées que chez le singe Cynomolgus, car le bifikafusp alfa et l'onfekafusp alfa se sont révélés immunogènes chez les rongeurs. Il n'est donc pas possible de réaliser des études à long terme chez la souris et le rat.

Dans l'étude de doses répétées chez le singe avec bifikafusp alfa, les résultats de l'autopsie étaient strictement dépendants de la dose. Aux doses les plus élevées (1,42 et 2,85 mg/kg) utilisées dans l'étude de détermination de la gamme de doses, les résultats de l'autopsie comprenaient des changements dans l'apparence des poumons et, chez certains animaux, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, du thymus et des changements spléniques. Pour le bifikafusp alfa, ni la DMT ni la CSEO n'ont pu être déterminées chez les singes.

Dans l'étude sur les doses répétées d'onfekafusp alfa chez le singe, la plupart des animaux (y compris les témoins) ont présenté des zones rugueuses, des formes anormales, un rougissement, un épaississement, un élargissement et/ou des croûtes au niveau ou autour des sites d'administration (principalement la queue). La durée et la gravité des signes cliniques semblent augmenter en fonction de la dose. La CSEO pour onfekafusp alfa chez le singe cynomolgus après de multiples administrations intraveineuses est considérée comme étant de 0,08 mg/kg.

La tolérance locale à un mélange de bifikafusp alfa et d'onfekafusp alfa a été étudiée après deux administrations sous-cutanées de la formulation clinique (1,09 mg/ml de bifikafusp alfa et + 0,20 mg/ml d'onfekafusp alfa, 0,25 ml/kg dans le flanc droit) chez 6 rats Sprague Dawley. Aucune mortalité n'est survenue et aucun signe clinique anormal ou changement de poids corporel n'a été observé chez les animaux pendant toute la période d'observation.

Un érythème sévère (grade 4) sur le site recevant le bifikafusp alfa et l'onfekafusp alfa (à droite) est survenu 5 jours après la première séance d'administration chez un animal. Un érythème transitoire supplémentaire à peine perceptible (grade 1) est apparu chez deux rats 24 heures après le deuxième traitement et a duré jusqu'au lendemain.

Aucun œdème n'est apparu sur les sites d'injection de l'élément testé (à droite) chez aucun des animaux pendant la période d'observation suivant la première et la deuxième administration. Aucun signe d'irritation (c'est-à-dire érythème/œdème) n'a été observé au niveau du site d'injection témoin (à gauche), traité avec une solution de NaCl à 0,9 %, quel que soit le moment de l'observation.

Des changements macroscopiques, notamment un gonflement ou une incrustation au point d'injection de l'élément de test, ont été observés chez deux animaux sacrifiés le jour 6, 24 heures après la deuxième administration. Ces changements macroscopiques étaient en corrélation avec les résultats microscopiques de l'œdème et de la dermatite superficielle, respectivement.

Des résultats microscopiques, notamment une infiltration de cellules inflammatoires, un œdème, une congestion et une dermatite superficielle ont été observés au niveau du site d'injection recevant du bifikafusp alfa et de l'onfekafusp alfa (à droite). L'infiltration de cellules inflammatoires était présente dans le derme, le pannicule carnassier et le sous-cutané et était composée de lymphocytes intramuraux (infiltration de la paroi des vaisseaux sanguins) et périvasculaires à interstitiels, mélangés à un petit nombre de granulocytes éosinophiles. Au 9e jour, l'infiltration lymphocytaire était limitée aux zones périvasculaires et il n'y avait aucun signe d'infiltration de cellules inflammatoires intramuraux.

Aucune modification macroscopique ou histopathologique n'a été observée dans les sites d'injection traités par la solution de NaCl à 0,9 %, quel que soit le moment.

Développement embryo-fœtal.

Une étude préliminaire de toxicité pour le développement embryonnaire et fœtal a été réalisée chez le rat afin de déterminer la toxicité maternelle et développementale potentielle du bifikafusp alfa et de l'onfekafusp alfa, lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse (bolus) une fois tous les deux jours à des rates Sprague Dawley présumées gravides.

En ce qui concerne le bifikafusp alfa, aucune mortalité ni aucun signe clinique n'ont été enregistrés, quelle que soit la dose ou la période d'administration. Aucun changement pertinent sur le plan toxicologique n'a été observé au niveau du poids corporel ou de la consommation de nourriture dans tous les groupes traités, quel que soit le schéma de traitement. Aucune interférence avec le déroulement de la grossesse n'a été observée chez les femelles traitées par le bifikafusp alfa au cours des deux périodes d'administration. Aucun avortement ou résorption totale n'a été observé dans les groupes expérimentaux et toutes les femelles gravides ont donné naissance à des fœtus vivants à terme. Aucun changement n'a été observé dans le nombre moyen de sites d'implantation, de fœtus vivants et de résorptions par portée, ni dans le pourcentage de pertes post-implantation. Les observations sur la viabilité, l'état général et la maturité des fœtus n'ont mis en évidence aucun effet indésirable du traitement, quelle que soit la dose ou le calendrier de traitement. Aucune modification du rapport des sexes n'a été observée. Les poids fœtal et placentaire n'ont pas été affectés.

Après évaluation externe, viscérale et squelettique, l'incidence des fœtus malformés était supérieure à celle des témoins aux deux doses (1 et 3 mg/kg/dose), pour les deux schémas de traitement. En fait, au moins un fœtus malformé a été observé à chaque dose. Des pourcentages plus élevés de fœtus présentant des variations ont été observés dans les groupes traités par le bifikafusp alfa par rapport aux témoins, à la fois pour les doses et les schémas de traitement.

En ce qui concerne l'onfekafusp alfa, aucune mortalité ni aucun signe clinique n'ont été observés, quelle que soit la dose, chez les femelles traitées aux jours 6, 8 et 10 de la gestation, ou jusqu'à 0,1 mg/kg chez les femelles traitées aux jours 12, 14 et 16 de la gestation. À la dose de 0,3 mg/kg, administrée aux 12e, 14e et 16e jours de gestation, un animal a présenté une baisse d'activité marquée, un décubitus latéral et des pertes vaginales le 13e jour ; il a été sacrifié pour des raisons humanitaires en raison de son mauvais état général. À l'autopsie, cet animal présentait une résorption totale de la portée. Des écoulements vaginaux ont également été enregistrés chez trois autres femelles des mêmes groupes, dont deux ont également présenté une résorption totale lors de la césarienne finale. Le poids corporel et la consommation alimentaire de la mère ont diminué peu après toutes les doses, de manière dose-dépendante, quelle que soit la période d'administration.

L'onfekafusp alfa a perturbé le déroulement de la grossesse aux deux doses, en particulier à la dose élevée de 0,3 mg/kg/dose, quelle que soit la période d'administration. À la dose de 0,3 mg/kg/dose, une augmentation des résorptions a été observée chez tous les animaux. Une résorption totale de la portée a été observée chez 5/8 animaux traités les 6e, 8e et 10e jours de gestation et chez 4/8 animaux traités les 12e, 14e et 16e jours de gestation. À la dose de 0,1 mg/kg, une augmentation des résorptions, bien que tous les animaux aient eu des fœtus vivants à terme (pas de résorption totale de la portée), a

été observée chez 2/8 animaux traités les 6e, 8e et 10e jours de gestation et chez 4/8 animaux traités les 12e, 14e et 16e jours de gestation. En conséquence, pour les deux doses et le calendrier de traitement, le pourcentage de pertes post-implantation a augmenté dans tous les groupes traités par l'onfekafusp alfa et le nombre de fœtus vivants a été réduit.

Les poids fœtal et placentaire n'ont pas été affectés lorsque le traitement a eu lieu aux jours 6, 8 et 10 de la gestation, tandis que lorsque le traitement a eu lieu plus tard au cours de la grossesse, aux jours 12, 14 et 16 de la gestation, le poids corporel fœtal a été réduit par rapport aux témoins, tandis que le poids placentaire a été augmenté.

En tenant compte de tous les examens fœtaux effectués, une augmentation marquée du pourcentage de fœtus présentant des malformations ainsi que du pourcentage de fœtus présentant des variations a été observée dans tous les groupes traités à l'onfekafusp alfa par rapport aux groupes témoins.

Fertilité et développement embryonnaire précoce.

Comme les deux composés sont en cours de développement clinique en tant que thérapie pour les patients atteints de cancer solide avancé, pour lesquels la toxicité pour la reproduction n'est généralement pas considérée comme un facteur critique, les études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce avec le bifikafusp alfa et l'onfekafusp alfa n'ont pas été réalisées dans des modèles animaux.

Développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle.

Ces études n'ont pas été réalisées.

Études dans lesquelles la progéniture (animaux juvéniles) est dosée et/ou évaluée de manière plus approfondie.

Ces études n'ont pas été réalisées.

Évaluation du risque environnemental

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chaque flacon de bifikafusp alfa contient :

- Mannitol
- Chlorure de sodium
- Phosphate de sodium monobasique dihydraté
- Chlorure de potassium
- Glycérol
- Polysorbate 80
- Eau pour injection

Chaque flacon d'onfekafusp alfa contient :

- Phosphate de sodium monobasique dihydraté

- Phosphate de sodium dibasique dihydraté
- Chlorure de potassium
- Mannitol
- Chlorure de sodium
- Glycérol
- EDTA
- Polysorbate 20
- Eau pour injection

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

5 ans à - 80° ± 5°C

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à l'état congelé (- 80° ± 5°C).

Conserver dans le carton d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de 2 ml (type I) fermé par un piston en caoutchouc bromobutyle et un bouchon à opercule (aluminium et plastique).

Chaque boîte contient 2 flacons (1 flacon de bifikafusp alfa et 1 flacon d'onfekafusp alfa).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Si la procédure d'injection d'une lésion spécifique, pour quelque raison que ce soit, présente un risque important pour la santé du patient, le médecin peut éviter l'injection de cette lésion.

Après le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Si cela est indiqué, les injections seront guidées par sonographie pour les métastases profondes des tissus mous afin de garantir l'utilisation intralésionnelle.

Pour les instructions relatives à la préparation du médicament avant son administration, voir la section 4.2.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL

SUN PHARMA France

31, rue poissonniers

92200 Neuilly sur Seine

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION

- 3400959008183 boîte de 1 flacon Bifikafusp alfa + 1 flacon Onfekafusp alfa

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

[Sans objet]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie et dermato-oncologie.

DAROMUN doit être administré sous la surveillance étroite d'un professionnel de santé expérimenté et en milieu hospitalier uniquement

