

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

RICIMED 250 [UA]/mL, solution à diluer pour perfusion : CIS 6 011 904 8

Saint-Denis, le 24/11/2025

**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**

RICIMED 250 [UA]/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 : 21 juillet 2025, complétée le 1^{er} août 2025 et le 4 novembre 2025 ;

Nom du demandeur : FABENTECH

Dénomination du médicament) : RICIMED 250 [UA]/mL, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : Fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine anti-ricine

Indication thérapeutique revendiquée : Traitement des intoxications aiguës confirmées ou fortement suspectées à la ricine. Ricimed doit être administré immédiatement en tant que traitement d'urgence en association aux soins de support appropriés.

Avis de l'ANSM :

- L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament RICIMED 250 [UA]/mL, solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique : « **Traitement des intoxications aiguës confirmées ou fortement suspectées à la ricine. Ricimed doit être administré immédiatement en tant que traitement d'urgence en association aux soins de support appropriés.** »

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.

Le Directeur général adjoint chargé des opérations

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : 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.

La spécialité pharmaceutique RICIMED vise à traiter une intoxication à la ricine. Cette intoxication est caractérisée par l'apparition soudaine de symptômes pouvant engager le pronostic vital après ingestion, inhalation ou injection de ricine, une lectine présente dans les graines de *Ricinus communis* (ricin commun). La présentation clinique dépend de la voie d'administration, l'inhalation étant la voie la plus toxique suivie de l'ingestion orale. Les premiers signes et symptômes sont nausées, vomissements, diarrhée, hématurie et mélène (en cas d'ingestion), toux, respiration sifflante, dyspnée, maux de gorge et congestion (en cas d'inhalation), érythème, induration, cloques, syndrome de fuite capillaire et nécrose localisée (en cas d'injection). Les signes et symptômes peuvent évoluer vers des convulsions, un choc, une défaillance d'organe, un œdème pulmonaire et une insuffisance respiratoire.

L'expérience clinique acquise est principalement issue de tentatives de suicide par ingestion orale de ricine, d'un cas d'attentat à la personne par voie injectable. L'intoxication par voie inhalée n'est pas documentée à ce jour, mais elle est présente a priori le plus haut niveau de toxicité car les poumons sont d'emblée atteints avec risque de détresse respiratoire aiguë rapide.

Le principe actif de RICIMED est constitué de fragments polyclonaux de gamma-immunoglobuline (IgG) F(ab')₂ d'origine équine dirigés contre la sous-unité B de la ricine.

Le mécanisme d'action de RICIMED est basé sur l'immunisation passive. Dans la circulation sanguine, RICIMED se lie à la sous-unité B de la ricine, empêchant ainsi son interaction avec les glycoprotéines membranaires exprimées à la surface des cellules et donc l'internalisation de la sous-unité A catalytique de la ricine dans le cytoplasme. Cela empêche l'inhibition irréversible de la synthèse des protéines au niveau des ribosomes et la mort cellulaire.

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

❖ Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique. Par ailleurs, une demande d'AMM nationale, incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique, est en cours d'évaluation. La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit décrit dans ce dossier de demande d'AMM. Le laboratoire s'est engagé à fournir des informations supplémentaires sur la qualification du réactif RB37 servant dans la méthode de détermination de l'activité biologique, et à réduire la limite maximale de la durée totale de filtration. Il s'est également engagé à aligner le dossier d'autorisation d'accès précoce sur celui de l'AMM à chaque mise à jour de celui-ci du point de vue de la qualité pharmaceutique. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

❖ **Au plan Non clinique :**

• **Données toxicologiques**

RICIMED est un médicament d'origine sérique équine constitué par des fragments F(ab')₂ (sans fragments Fc) dirigés spécifiquement contre un antigène exogène ciblé, la ricine. Aussi comme admis pour ce type de produit l'évaluation toxicologique est limitée. Les seuls effets observés durant les études de toxicité et de pharmacologie étaient une élévation transitoire des paramètres hépatiques et biliaires qui pourrait être consécutive à un stress hépatique et une réponse inflammatoire aiguë bien que la causalité directe avec RICIMED ne puisse être totalement exclue.

En raison de l'absence du fragment Fc, de la spécificité élevée pour l'antigène exogène et des études *in vitro* de réactivité tissulaire croisée (négatives), une distribution sélective vers les tissus reproducteurs humains ou une translocation fœtale substantielle n'est pas attendue. Compte tenu de la courte durée d'exposition prévue chez l'homme et des éléments de non-réactivité vis-à-vis des tissus humains, le risque d'effets délétères sur la reproduction ou le développement est estimé faible. Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer la génotoxicité ou la cancérogénicité avec RICIMED dans la mesure où pour ce type de produit (fragments F(ab')₂) ces études ne sont généralement pas requises. Ceci est justifié par les éléments suivants :

- RICIMED neutralise un antigène exogène spécifique et n'a pas d'activité enzymatique capable d'endommager l'ADN ou d'interférer avec les processus de réparation de l'ADN ;
- L'absence du fragment Fc réduit les mécanismes d'interaction prolongée avec les tissus et les cellules effectrices ;
- Les évaluations de réactivité tissulaire croisée n'ont pas montré d'affinité notable pour les antigènes protéiques des tissus humains testés ;
- L'analyse du profil d'impuretés ne met pas en évidence de substances connues pour induire une génotoxicité ou une cancérogénicité.

L'intoxication à la ricine pouvant être rapidement fatale, la démonstration d'efficacité repose exclusivement sur un modèle animal, au regard de l'impossibilité d'obtenir des données d'efficacité en clinique. A ce titre le laboratoire Fabentech a fourni des données sur deux modèles animaux pour conforter la démonstration d'efficacité (souris et primate non humain).

- Le premier était un modèle de souris intoxiquées par voie intranasale avec cinq fois la dose létale médiane (5DL50). Ce modèle a montré un taux de survie des souris de 100 % dans le groupe traité par RICIMED, à la dose équivalente humaine visée (HED_20mg/kg), administrée 4 heures après l'intoxication, comparativement à 0 % de survie des souris dans le groupe ayant reçu un placebo.
- Le deuxième modèle animal était le primate non humain intoxiqué par voie intratrachéale avec trois fois la dose létale médiane (3DL50). Cette étude d'efficacité a montré un taux de survie de 100 % (8/8 animaux) dans le groupe traité par RICIMED, dose équivalente humaine ciblée (20mg/kg), administré 4 heures après l'intoxication, contre 12,5 % de survie (1/8 animaux) dans le groupe ayant reçu un placebo

Il est à souligner que le modèle animal constitue une situation extrême en termes de dose et ne prend pas en compte d'éventuels co-traitements contrairement à la situation clinique puisque les patients bénéficieront d'une prise en charge symptomatique en plus de l'administration de RICIMED. Aussi, une atténuation importante des effets de l'intoxication est attendue sous réserve d'une administration rapide après l'exposition à la ricine.

La dose humaine de 20 mg/kg chez l'adulte est basée sur les données animales et est soutenue par deux approches d'extrapolation complémentaires. La dose pédiatrique a été obtenue par modélisation pharmacocinétique à partir des données adultes. Cette approche a été validée (octobre 2025) par le comité pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne (EMA) dans le cadre de l'évaluation du plan d'investigation pédiatrique.

❖ **Au plan clinique :**

La pharmacocinétique et l'innocuité de RICIMED ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de 24 volontaires sains, hommes et femmes, âgés de 19 à 44 ans, ayant reçu une seule perfusion intraveineuse de RICIMED. Plusieurs niveaux de doses ont été testés dans cet essai : 4 - 6 – 16 – 20 et 30 mg/kg.

Aucun événement clinique considéré comme lié au produit n'a été signalé.

Cependant de par la nature du produit (d'origine sérique) et la voie d'administration intraveineuse, RICIMED peut entraîner des réactions de type maladie sérique, des réactions d'hypersensibilité (y compris d'anaphylaxie ainsi que des réactions "pseudo-allergiques" liées à une activation du complément) et des réactions liées à la perfusion. Des mises en garde sont signalées dans le RCP pour inciter à une surveillance accrue en cas d'administration de RICIMED.

Au total, sur la base des données disponibles et compte tenu du risque mortel d'intoxication à la ricine, un bénéfice/risque favorable est fortement présumé dans l'indication revendiquée dans tous les groupes d'âge.

Cette indication s'applique ainsi à l'adulte mais également à l'enfant, quelque soit l'âge. En effet, malgré le manque de données cliniques, de pharmacocinétique et de sécurité sur RICIMED chez l'enfant (car ne pouvant être recueillies que chez des volontaires sains adultes), il n'est pas attendu qu RICIMED présente un risque supplémentaire dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte.

Enfin, comme pour d'autres contre-mesures destinées à traiter une intoxication pouvant être fatale le risque mortel lié à l'intoxication l'emporte sur toute contre-indication potentielle.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament RICIMED dans l'indication thérapeutique « Traitement des intoxications aiguës confirmées ou fortement suspectées à la ricine. RICIMED doit être administré immédiatement en tant que traitement d'urgence en association aux soins de support appropriés »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.