Mentions légales complètes

NULOJIX®
bélatacept

FORMES ET PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 250 mg (sous forme de bloc ou d'agglomérat sous forme de fragments blanc à blanc cassé) : Flacon + seringue jetable, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p flacon
Bélatacept* (DCI)	250 mg

Excipients : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).
Teneur en sodium : 0,55 mmol/fl.
Après reconstitution, chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bélatacept.
*Protéine de fusion produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

NULOJIX, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (voir la rubrique Propriétés pharmacodynamiques pour les données sur la fonction rénale).

Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans l'utilisation des traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés rénaux.

Le bélatacept n'a pas été étudié chez les patients avec PRA (Panel Reactive Antibody) > 30% (patients nécessitant souvent une augmentation de l'immunosuppression). En raison du risque de niveau global élevé de l'immunosuppression, le bélatacept ne doit être utilisé chez ces patients qu'après avoir pris en considération les alternatives thérapeutiques (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

<u>Posologie:</u>

Instauration au moment de la transplantation

Pour les patients mis sous traitement par NULOJIX au moment de la transplantation (« patients nouvellement transplantés »), il est recommandé d'ajouter un antagoniste du récepteur de l'interleukine -2 (IL-2).

La dose recommandée est établie sur le poids du patient (kg). La dose et la fréquence du traitement sont données ci-après.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Tableau 1 : Posologie du bélatacept pour les patients transplantés rénaux

Phase initiale	**Dose**
Jour de la transplantation, avant l'implantation (Jour 1)	10 mg/kg
Jour 5, Jour 14 et Jour 28	10 mg/kg
Fin des Semaines 8 et 12 après la transplantation	10 mg/kg
Phase d'entretien	**Dose**
Toutes les 4 semaines (± 3 jours), à partir de la fin de la semaine 16 après la transplantation	6 mg/kg

Pour plus de détails sur le calcul de la dose, voir rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation.

Une prémédication des patients n'est pas nécessaire avant l'administration du bélatacept.

Au moment de la transplantation, NULOJIX doit être administré en association au basiliximab en induction, au mycophénolate mofétil et aux corticoïdes. La décroissance des corticoïdes chez les patients recevant du bélatacept doit être mise en œuvre avec précaution, en particulier chez les patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA (Antigènes des Leucocytes Humains) (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Conversion à partir d'un traitement incluant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) au moins 6 mois après la transplantation

Pour la conversion d'un traitement d'entretien incluant un ICN à un traitement d'entretien par NULOJIX chez les patients au moins 6 mois après la transplantation, il est recommandé d'administrer une dose de 6 mg/kg de NULOJIX toutes les 2 semaines pendant les 8 premières semaines, suivie de la même dose toutes les 4 semaines par la suite. Après l'instauration du traitement par NULOJIX, il conviendra de poursuivre la prise de l'inhibiteur de la calcineurine, à doses décroissantes, pendant au moins 4 semaines après la perfusion de la première dose de NULOJIX (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Une surveillance plus fréquente du rejet aigu est recommandée, conformément aux standards locaux de soins, pendant au moins 6 mois après la conversion au NULOJIX (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées lors de l'administration de bélatacept dans les études cliniques. En cas de survenue d'une réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par le bélatacept doit être immédiatement arrêté et un traitement adapté doit être initié (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Un suivi thérapeutique de bélatacept n'est pas nécessaire.

Lors des études cliniques, aucun ajustement de la dose de bélatacept n'a été effectué pour des modifications du poids corporel inférieures à 10%.

<u>Populations particulières</u>

Patients âgés
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques).

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale ou sous dialyse (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance hépatique
Les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiés dans les protocoles d'étude en transplantation rénale, par conséquent une modification de la dose de bélatacept dans l'insuffisance hépatique ne peut pas être recommandée.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du bélatacept chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

NULOJIX doit être administré exclusivement par voie intraveineuse.

La solution diluée doit être administrée par perfusion intraveineuse à une vitesse relativement constante durant 30 minutes. La perfusion de la première dose sera effectuée durant la période préopératoire immédiate ou durant la chirurgie, mais avant la réalisation complète des anastomoses vasculaires du greffon.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation.

Contre-indications

Patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique inconnu pour le virus Epstein-Barr (EBV).

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT)

Dans des études de Phase II et III (3 études) chez les patients nouvellement transplantés, l'incidence des SLPT était plus élevée chez les patients traités par le bélatacept que chez les patients traités par la ciclosporine (voir rubrique Effets indésirables). Les patients transplantés séronégatifs pour l'EBV et traités par le bélatacept ont un risque accru de SLPT comparativement aux patients EBV positifs (voir rubrique Effets indésirables). La sérologie EBV doit être déterminée avant de débuter l'administration de bélatacept. Les patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique EBV non connu ne doivent pas recevoir de bélatacept (voir rubrique Contre-indications).

Outre le statut EBV séronégatif, les autres facteurs de risque connus de SLPT comprennent une infection à cytomégalovirus (CMV) et un traitement provoquant la déplétion des lymphocytes T, lequel était le plus souvent utilisé pour traiter le rejet aigu chez les patients

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

traités par bélatacept lors des études cliniques de Phase III (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Chez les patients traités par le bélatacept, les SLPT étaient le plus souvent localisés au niveau du système nerveux central (SNC). En cas d'apparition ou d'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux chez des patients, le diagnostic différentiel de SLPT doit être envisagé par les médecins.

Infections

L'utilisation des immunosuppresseurs, y compris le bélatacept, peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris les infections fatales, les infections opportunistes, la tuberculose, et l'herpès (voir la mise en garde ci-après concernant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), ainsi que la rubrique Effets indésirables).

Une prophylaxie du CMV est recommandée pendant au moins 3 mois après la transplantation, en particulier chez les patients présentant un risque accru d'infection à CMV. Une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystose est recommandée pendant au moins 6 mois après la transplantation.

Dans les études cliniques, la tuberculose a été plus fréquemment observée chez les patients recevant du bélatacept que chez ceux recevant de la ciclosporine (voir rubrique Effets indésirables). La majorité des cas de tuberculose sont survenus chez des patients habitant ou ayant habité dans des pays avec une forte prévalence de tuberculose. La recherche d'une tuberculose, y compris latente, doit être effectuée chez les patients avant d'initier le traitement par du bélatacept. Un traitement adapté doit être instauré en cas de tuberculose latente avant l'administration de bélatacept.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La LEMP est une infection opportuniste rare du SNC, souvent rapidement progressive et fatale, causée par le virus John Cunningham (JC). Lors des études cliniques avec le bélatacept, 2 cas de LEMP ont été rapportés chez des patients recevant du bélatacept à des doses supérieures au schéma posologique recommandé. Dans les études avec le bélatacept en transplantation rénale, un cas de LEMP a été rapporté chez un patient ayant reçu un antagoniste des récepteurs de l'IL-2, du mycophénolate mofétil (MMF) et des corticoïdes en traitements associés. Au cours de l'étude en transplantation hépatique, le patient recevait du MMF et des corticoïdes en traitements associés. Un risque accru de LEMP et d'autres infections ayant été associé à des niveaux élevés d'immunosuppression générale, les doses recommandées de bélatacept et des immunosuppresseurs associés, y compris le MMF ou le MPA, ne doivent pas être dépassées (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Un diagnostic et un traitement précoces sont susceptibles d'atténuer l'impact d'une LEMP. En cas d'apparition ou d'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux chez des patients, le diagnostic différentiel de SLPT doit être envisagé par les médecins. Une LEMP est généralement diagnostiquée par imagerie cérébrale, y compris l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou le scanner, et par l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) par PCR (Polymerase Chain Reaction) pour rechercher l'ADN du virus JC. En cas de suspicion clinique importante de LEMP, une biopsie cérébrale doit être envisagée si le diagnostic de LEMP ne peut être établi par une PCR du LCR ou par imagerie cérébrale. La consultation d'un neurologue est recommandée pour tout cas suspecté ou confirmé de LEMP.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

En cas de diagnostic d'une LEMP, une réduction ou un arrêt de l'immunosuppression est recommandé, en prenant en compte le risque pour le greffon. Des plasmaphérèses peuvent accélérer l'élimination du bélatacept.

Tumeurs malignes

Outre les SLPT, les patients recevant des traitements immunosuppresseurs, y compris le bélatacept, ont un risque accru de tumeurs malignes, y compris de cancer de la peau (voir rubrique Effets indésirables). L'exposition à la lumière solaire et aux UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation de crèmes solaires avec un indice de protection élevé.

Thrombose du greffon

Dans les études cliniques, une augmentation de l'incidence de thrombose du greffon a été observée dans la période suivant la transplantation chez les receveurs d'allogreffes de donneurs à critères élargis. Lors de l'expérience post-commercialisation chez les patients présentant d'autres facteurs de risque prédisposant à la thrombose de l'allogreffe rénale, une thrombose de l'allogreffe rénale est survenue lorsque la dose initiale de globuline anti-thymocyte, en induction du traitement immunosuppresseur, a été coadministrée simultanément ou presque avec la première dose de bélatacept (voir rubrique Effets indésirables).

Conversion d’un traitement d’entretien incluant un ICN

Chez les patients cliniquement stables recevant un traitement d’entretien incluant un ICN, la conversion à un traitment incluant du bélatacept peut, dans un premier temps, accroître le risque de rejet aigu. Une surveillance plus étroite du rejet aigu est recommandée pendant au moins 6 mois après la conversion au bélatacept, conformément à la pratique locale. Il n'y a pas de données sur la conversion chez les patients considérés comme présentant un risque immunologique plus élevé, car les études de conversion excluaient les patients qui, d’après les critères définis dans le protocole, étaient réputés à risque immunologique plus élevé, selon leurs antécédents de rejet (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Après la conversion au bélatacept, ces patients peuvent, dans un premier temps, courir un risque accru de rejet aigu par rapport à ceux qui ont été réellement inclus dans ces études. Chez les patients à haut risque immunologique, la conversion ne doit être envisagée que si les éventuels bénéfices attendus sont supérieurs aux risques.

Transplantation hépatique

La tolérance et l'efficacité du bélatacept n'ont pas été établies chez les patients transplantés hépatiques, par conséquent une telle utilisation n'est pas recommandée. Lors d'une seule étude de phase II chez des patients transplantés hépatiques *de novo*, une augmentation du nombre de décès a été observée dans 2 des 3 schémas d'administration contenant du bélatacept. Ces schémas thérapeutiques de bélatacept étaient différents de ceux étudiés chez les patients transplantés rénaux (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Utilisation en association à d'autres agents immunosuppresseurs

Dans les études cliniques, le bélatacept a été administré avec les immunosuppresseurs suivants: basiliximab, MPA et corticoïdes.

Traitement de déplétion lymphocytaire et MPA : L'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs à des doses supérieures aux doses recommandées doit être évitée, le niveau global d'immunosuppression représentant un facteur de risque des tumeurs

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

malignes et des infections opportunistes. Les traitements de déplétion lymphocytaire doivent être utilisés avec précaution dans le traitement du rejet aigu.
Les patients avec PRA élevé nécessitent souvent l'augmentation de l'immunosuppression. Le bélatacept n'a pas été étudié chez les patients avec PRA > 30% (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Décroissance des corticoïdes : la décroissance des corticoïdes chez les patients recevant du bélatacept doit être mise en œuvre avec précaution, en particulier chez les patients présentant un risque immunologique élevé, tels que ceux avec 4 à 6 incompatibilités HLA (Antigènes des Leucocytes Humains). Lors de l'expérience post-commercialisation, l'utilisation du bélatacept de façon concomitante au basiliximab en induction, au mycophénolate mofétil et à une baisse des corticoïdes à 5 mg/jour à partir de la semaine 6 post-transplantation a été associée à une augmentation de la fréquence des rejets aigus, en particulier de Grade III. Ces derniers sont survenus chez des patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA (voir rubriques Posologie et mode d'administration et 5.1).

Pour les patients chez qui le bélatacept doit être remplacé par un autre immunosuppresseur, les médecins doivent savoir que la demi-vie du bélatacept est de 9-10 jours, afin d'éviter une sous- ou sur-immunosuppression après l'arrêt du bélatacept.

Réactions allergiques

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées lors de l'administration du bélatacept dans les études cliniques. Une prémédication des patients pour la prévention des réactions allergiques n'est pas requise (voir rubrique Effets indésirables). Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques au bélatacept ou à l'un des excipients. L'anaphylaxie a été un effet indésirable rapporté au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique Effets indésirables). En cas de survenue de réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par NULOJIX doit être immédiatement arrêté et un traitement adapté initié.

Vaccinations

Les traitements immunosuppresseurs peuvent atténuer la réponse aux vaccinations. Par conséquent, durant le traitement par le bélatacept, les vaccinations peuvent être moins efficaces, bien que ceci n'ait pas été étudié dans les études cliniques. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Processus auto-immun

Le traitement par bélatacept pourrait, théoriquement, augmenter le risque de processus auto-immun (voir rubrique Effets indésirables).

Immunogénicité

Bien que peu de patients aient développé des anticorps, et qu'aucune corrélation apparente n'ait été constatée entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les événements indésirables, les données sont trop limitées pour permettre une évaluation définitive (voir rubrique Effets indésirables).
La tolérance et l'efficacité du bélatacept après une réintroduction du traitement n'ont pas été étudiées. Lorsque la réintroduction du traitement par le bélatacept est envisagée après une interruption prolongée, l'impact potentiel des anticorps préexistants au bélatacept doit être pris en compte, en particulier chez les patients n'ayant pas reçu une immunosuppression continue.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Teneur en sodium
Ce médicament contient 0,55 mmol ou 13 mg de sodium par flacon qui équivaut à 0,64 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. Ceci est à prendre en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 0,55 mmol ou 13 mg de sodium par flaconqui équivaut à 0,64 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. Ceci est à prendre en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le bélatacept est une protéine de fusion qui ne devrait pas être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) et les UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Bélatacept semble ne pas avoir d'effets directs significatifs sur le taux de cytokines chez les patients transplantés hépatiques ou chez les volontaires sains. Bélatacept ne devrait par conséquent pas affecter les enzymes du cytochrome P450 par le biais des cytokines.

Le bélatacept ne devrait pas interrompre la recirculation entérohépatique du MPA. Pour une dose donnée de MMF, l'exposition au MPA est environ 40% plus élevée pour une co-administration avec le bélatacept que pour une co-administration avec la ciclosporine.

Le traitement immunosuppresseur peut affecter la réponse aux vaccins. Par conséquent, durant le traitement par le bélatacept, les vaccins peuvent être moins efficaces bien que ceci n'ait pas été étudié lors des études cliniques. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par le bélatacept et ce jusqu'à 8 semaines après la dernière dose de traitement, le risque potentiel pour le développement de l'embryon / du fœtus n'étant pas connu.

Grossesse

On ne dispose pas de données suffisantes concernant l'utilisation du bélatacept chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne le développement embryonnaire / fœtal à des doses atteignant 16 à 19 fois la dose humaine de 10 mg/kg basée sur l'aire sous courbe (AUC). Lors d'une étude du développement pré- et postnatal chez le rat, des modifications limitées de la fonction immunitaire ont été observées à 19 fois la dose humaine de 10 mg/kg basée sur l'AUC (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Le bélatacept ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Allaitement

Les études chez le rat ont montré une excrétion de bélatacept dans le lait. On ignore si le bélatacept est excrété dans le lait humain (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Les femmes ne doivent pas allaiter en cas de traitement incluant du bélatacept.

Fertilité

On ne dispose pas de données concernant l'effet d'une utilisation du bélatacept sur la fécondité chez l'homme. Chez le rat, le bélatacept n'a présenté aucun effet indésirable sur la fécondité des mâles ou des femelles (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Le bélatacept a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il peut provoquer une fatigue, une sensation de malaise et/ou des nausées. Les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de ces symptômes, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de tolérance des immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation de nombreux traitements concomitants.

Dans des études conduites pour soutenir une utilisation chez les patients nouvellement transplantés, les évènements indésirables graves les plus fréquents (≥ 2%) rapportés dans les deux schémas thérapeutiques incluant du bélatacept (plus intensif (More intensive : MI) et moins intensif (Less Intensive : LI)) en cumulatif jusqu'à 3 ans étaient : infection des voies urinaires, infection à CMV, fièvre, élévation de la créatininémie, pyélonéphrite, diarrhée, gastroentérite, dysfonctionnement du greffon, leucopénie, pneumonie, carcinome basocellulaire, anémie et déshydratation.

Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 20%) jusqu'à 3 ans chez les patients traités avec les deux schémas thérapeutiques (MI et LI) incluant le bélatacept étaient : diarrhée, anémie, infection des voies urinaires, œdème périphérique, constipation, hypertension, fièvre, nausées, dysfonctionnement du greffon, toux, vomissements, leucopénie, hypophosphatémie et céphalées.

Les évènements indésirables entraînant une interruption ou un arrêt définitif du bélatacept chez ≥ 1% des patients jusqu'à 3 ans étaient : thrombose veineuse rénale et infection à CMV.

Liste tabulée des effets indésirables

La liste des évènements indésirables rapportés dans les études cliniques chez les patients nouvellement transplantés, en cumulatif jusqu'à 3 ans, avec au moins une relation de causalité suspectée, est présentée dans le tableau 2 ci-après. Pour cette liste, les évènements indésirables sont regroupés pour les deux schémas thérapeutiques de bélatacept (plus et moins intensifs), et sont classés par système-organe et fréquence.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Les fréquences sont définies ci-après : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les événements indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Tableau 2 : Effets indésirables survenus au cours des études cliniques chez un patient nouvellement transplanté

Infections et infestations	
Très fréquent :	infection des voies urinaires, infection des voies aériennes supérieures, infection à cytomégalovirus*, bronchite
Fréquent :	septicémie, pneumonie, grippe, gastroentérite, zona, sinusite, herpès, candidose buccale, pyélonéphrite, onychomycose, infection à BK virus, infection des voies respiratoires, candidose, rhinite, cellulite, infection des plaies, infection localisée, infection à herpès virus, infection fongique, infection fongique cutanée
Peu fréquent :	leucoencéphalopathie multifocale progressive*, infection fongique cérébrale, colite à cytomégalovirus (CMV), néphropathie associée au polyomavirus, herpès génital, infection à staphylocoque, endocardite, tuberculose*, bronchiectasie, ostéomyélite, strongyloïdose, blastocystose, giardiase, lymphangite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)*	
Fréquent :	carcinome spinocellulaire cutané, carcinome basocellulaire, papillome cutané
Peu fréquent :	syndrome lymphoprolifératif associé à l'EBV**, cancer du poumon, cancer du rectum, cancer du sein, sarcome, sarcome de Kaposi, cancer de la prostate, carcinome du col de l'utérus, cancer laryngé, lymphome, myélome multiple, carcinome à cellules transitionnelles
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	anémie, leucopénie
Fréquent :	thrombocytopénie, neutropénie, leucocytose, polyglobulie, lymphopénie
Peu fréquent :	monocytopénie, érythroblastopénie chronique acquise, agranulocytose, hémolyse, hypercoagulation
Affections du système immunitaire	
Fréquent :	baisse du taux sanguin des immunoglobulines G, baisse du taux sanguin des immunoglobulines M
Peu fréquent	hypogammaglobulinémie, allergie saisonnière
Affections endocriniennes	
Fréquent :	syndrome cushingoïde
Peu fréquent :	insuffisance surrénale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	hypophosphatémie, hypokaliémie, dyslipidémie, hyperkaliémie, hyperglycémie, hypocalcémie
Fréquent :	prise de poids, diabète sucré, déshydratation, perte de poids, acidose, rétention liquidienne, hypercalcémie, hypoprotéinémie
Peu fréquent :	acidocétose diabétique, pied diabétique, alcalose, diminution de l'appétit, carence en vitamine D
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	insomnie, anxiété
Fréquent :	dépression
Peu fréquent :	rêves anormaux, troubles de l'humeur, troubles de l'attention -déficit /hyperactivité-, augmentation de la libido

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Affections du système nerveux	
Très fréquent :	céphalées
Fréquent :	tremblements, paresthésies, accident vasculaire cérébral, sensations vertigineuses, syncope, léthargie, neuropathie périphérique
Peu fréquent :	encéphalite, syndrome de Guillain-Barré*, œdème cérébral, augmentation de la pression intracrânienne, encéphalopathie, convulsions, hémiparésie, démyélinisation, paralysie faciale, dysgueusie, troubles cognitifs, troubles de la mémoire, migraine, sensation de brûlure, neuropathie diabétique, syndrome des jambes sans repos
Affections oculaires	
Fréquent :	cataracte, hyperhémie oculaire, troubles de la vision
Peu fréquent :	Rétinite, conjonctivite, inflammation oculaire, kératite, photophobie, œdème de la paupière
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige, douleur auriculaire, acouphènes
Peu fréquent :	hypoacousie
Affections cardiaques	
Fréquent :	tachycardie, bradycardie, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, angor, hypertrophie ventriculaire gauche
Peu fréquent :	syndrome coronaire aigu, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, valvulopathie aortique, arythmie supraventriculaire
Affections vasculaires	
Très fréquent :	hypertension, hypotension
Fréquent :	choc, infarctus, hématome, lymphocèle, angiopathie, fibrose artérielle
Peu fréquent :	thrombose veineuse, thrombose artérielle, thrombophlébite, sténose artérielle, claudication intermittente, bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	dyspnée, toux
Fréquent :	œdème pulmonaire, sibilances, hypocapnie, orthopnée, épistaxis, douleur oropharyngée
Peu fréquent :	syndrome de détresse respiratoire aigu, hypertension pulmonaire, pneumonie, hémoptysie, bronchopneumopathie, respiration douloureuse, épanchement pleural, syndrome d'apnée du sommeil, dysphonie, formation de cloques oropharyngées
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	diarrhée, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales
Fréquent :	dyspepsie, stomatite aphteuse, hernie abdominale
Peu fréquent :	troubles gastro-intestinaux, pancréatite, ulcère du colon, méléna, ulcère gastroduodénal, hémorragie rectale, obstruction de l'intestin grêle, chéilite, hyperplasie gingivale, douleur d'une glande salivaire, selles décolorées
Affections hépato-biliaires	
Fréquent :	hépatite cytolytique, anomalie des tests de la fonction hépatique*
Peu fréquent :	cholélithiase, kyste hépatique, stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Fréquent :	acné, prurit, alopécie, lésion cutanée, rash, sueurs nocturnes, hyperhidrose
Peu fréquent :	psoriasis, croissance anormale des cheveux, onychoclasie, ulcération du pénis, gonflement du visage, trichorrhexie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent :	arthralgies, douleurs dorsales, douleurs des extrémités
Fréquent :	myalgie, faiblesse musculaire, douleurs osseuses, gonflement articulaire, discopathie vertébrale, articulation bloquée, spasmes musculaires, ostéoarthrose
Peu fréquent :	troubles du métabolisme osseux, ostéite, ostéolyse, synovite
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent :	protéinurie, élévation de la créatininémie, dysurie, hématurie
Fréquent :	nécrose tubulaire rénale, thrombose de la veine rénale*, sténose de l'artère rénale, glycosurie, hydronéphrose, reflux vésico-urétéral, incontinence urinaire, rétention urinaire, nycturie
Peu fréquent :	thrombose de l'artère rénale, néphrite, néphrosclérose, atrophie tubulaire rénale, cystite hémorragique, fibrose rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	épididymite, priapisme, dysplasie du col utérin, masse du sein, douleur testiculaire, ulcération vulvaire, atrophie vulvo-vaginale, infertilité, œdème du scrotum
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Fréquent :	hydrocèle
Peu fréquent :	hypophosphatasie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	œdème périphérique, fièvre
Fréquent :	douleur thoracique, fatigue, sensation de malaise, retard de cicatrisation
Peu fréquent :	réaction liée à la perfusion*, irritabilité, fibrose, inflammation, récurrence de la maladie, sensation de chaleur, ulcère
Investigations	
Fréquent :	élévation de la protéine C-réactive, augmentation de la parathormonémie
Peu fréquent :	augmentation des enzymes pancréatiques, augmentation de la troponine, déséquilibre électrolytique, augmentation de l'antigène spécifique prostatique, uricémie augmentée, diminution de la production d'urine, baisse de la glycémie, diminution des lymphocytes CD4
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent :	dysfonctionnement du greffon
Fréquent :	néphropathie chronique d'allogreffe (NCA), hernie cicatricielle
Peu fréquent :	échec de greffe, réaction à la transfusion, déhiscence de plaie, fracture, rupture tendineuse, hypotension liée aux procédures, hypertension liée aux procédures, hématome post-opératoire, douleur liée aux procédures, maux de tête liés aux procédures, contusion

* Voir rubrique "Description des événements indésirables sélectionnés"
** Comprend tous les événements rapportés sur une période médiane de 3,3 ans dans les études de Phase III, chez un patient nouvellement transplanté, et sur une durée médiane d'environ 7 ans dans l'étude de Phase II.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Extension à long terme de l'Etude 1 et de l'Etude 2
Parmi les 1209 patients randomisés et nouvellement transplantés dans les deux études de Phase III (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques), 761 patients ont continué de recevoir leur traitement au-delà de la 3ème année pendant une période d'extension allant jusqu'à 4 années supplémentaires conformément au traitement initial qui leur étaient assignés. Aucun nouvel effet indésirable ou augmentation de l'incidence des effets indésirables (listés ci-dessus depuis la période initiale de 3 ans) n'a été observé au cours des 4 années de l'extension à long terme en ouvert, comparativement aux résultats initiaux à 3 ans.

Études de conversion 1 et 2
Dans les deux études de conversion, le profil de tolérance global du bélatacept était cohérent avec le profil de tolérance connu au sein de la population clinique existante, issue des essais cliniques chez les patients nouvellement transplantés présentées dans le Tableau 2 ci-dessus.

Description des événements indésirables sélectionnés

Tumeurs malignes et syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Dans les études chez les patients nouvellement transplantés, les fréquences des tumeurs malignes à 1 an et à 3 ans sont présentées dans le Tableau 3, à l'exception des cas de SLPT, présentés à 1 an et à > 3 ans (la durée médiane de suivi était de 1199 jours pour le bélatacept MI, 1206 jours pour le bélatacept LI, et 1139 jours pour la ciclosporine). La fréquence des tumeurs malignes à 3 ans, à l'exclusion des cancers cutanés non-mélanomes, était similaire dans les groupes bélatacept LI et ciclosporine, et plus élevée dans le groupe bélatacept MI. Des SLPTsont survenus à un taux plus élevé dans les deux groupes de traitement par le bélatacept versus la ciclosporine (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les cancers cutanés non-mélanomes sont survenus moins fréquemment avec le schéma bélatacept LI qu'avec la ciclosporine ou le bélatacept MI.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Tableau 3 : Survenue de tumeurs malignes par groupe de traitement (%)

	Jusqu'à l'Année 1			Jusqu'à l'Année 3*,**		
	Bélatacept MI N= 477	**Bélatacept LI N= 472**	**Ciclosporine N= 476**	**Bélatacept MI N= 477**	**Bélatacept LI N= 472**	**Ciclosporine N= 476**
Toutes tumeurs malignes	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Cancers cutanés non-mélanomes	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Tumeurs malignes à l'exclusion des cancers cutanés non-mélanomes	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
SLPT	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Tumeurs malignes à l'exclusion des cancers cutanés non-mélanomes et des SLPT	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

* La durée médiane de suivi pour les études regroupées, était de 1092 jours pour chaque groupe de traitement (sauf pour les SLPT
** Pour les SLPT, la durée médiane de suivi pour les études regroupées était de 1199 jours pour le groupe bélatacept MI, 1206 jours pour le groupe bélatacept LI, et 1139 jours pour la ciclosporine.

Dans les 3 études chez les patients nouvellement transplantés (une étude de Phase II et deux études de Phase III, Etude 1 et Etude 2), la fréquence cumulée desSLPT était plus élevée chez les patients traités par bélatacept au schéma posologique recommandé (LI) (1,3% ; 6/472) que dans le groupe ciclosporine (0,6% ; 3/476), et était la plus élevée dans le groupe bélatacept MI (1,7% ; 8/477). Neuf des 14 cas de SLPT chez les patients traités par bélatacept étaient localisés au SNC ; durant la période d'observation, 8 des 14 cas ont été fatals (6 des cas fatals impliquaient le SNC). Sur les 6 cas de SLPT observés avec le schéma LI, 3 ont impliqué le SNC et ont été fatals.

Les patients EBV séronégatifs recevant des immunosuppresseurs ont un risque particulièrement élevé de SLPT (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Lors des études cliniques, les patients transplantés recevant bélatacept et de statut séronégatif pour l'EBV avaient un risque accru deSLPT comparativement aux patients EBV positifs (7,7% ; 7/91 versus 0,7% ; 6/810 respectivement). Parmi les patients transplantés traités par le schéma posologique recommandé de bélatacept, 404 étaient EBV positifs, et 4 cas de SLPT sont survenus (1,0%) dont deux localisés au SNC.

Au cours de l'extension à long terme, des cas de tumeurs malignes (y compris des SLPT) ont été rapportés chez 10,3%, 8,4% et 14,7% des patients dans les groupes bélatacept MI, bélatacept LI et ciclosporine, respectivement, dans l'Etude 1 ; et chez 19,2%, 13,3% et 16,1% des patients dans les groupes bélatacept MI, bélatacept LI et ciclosporine,

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

respectivement, dans l'Etude 2. Les cas deSLPT variaient selon le statut sérologique. Dans l'Etude 1, un cas supplémentaire de SLPT a été rapporté dans le groupe ciclosporine, chez un patient qui était séropositif pour l'EBV au moment de la transplantation. Dans l'Etude 2, parmi les patients qui étaient EBV séropositifs au moment de la transplantation, il y a eu un cas de SLPT dans chacun des trois groupes de traitement. Parmi les patients de l'Etude 2 qui étaient EBV séronégatifs au moment de la transplantation (pour lesquels l'utilisation de bélatacept n'est pas recommandée), il y a eu trois cas de SLPT dans le groupe bélatacept LI et aucun cas dans les groupes bélatacept MI et ciclosporine.

Infections
Dans des études chez les patients nouvellement transplantés, les fréquences à 1 an et à 3 ans des infections survenues par groupe de traitement sont présentées dans le Tableau 4. L'incidence globale des infections par la tuberculose et des infections non graves par l'herpès était plus importante pour les groupes bélatacept que pour le groupe ciclosporine. La majorité des cas de tuberculose sont survenus chez des patients habitant ou ayant habité dans des pays avec une forte prévalence de tuberculose (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les incidences globales des infections à polyomavirus et des infections fongiques étaient numériquement plus faibles dans le groupe bélatacept LI comparativement aux groupes bélatacept MI et ciclosporine.

Au cours des études cliniques avec le bélatacept, 2 patients ont eu un diagnostic de LEMP. Un cas fatal de LEMP a été rapporté chez un patient transplanté rénal traité par le schéma bélatacept MI, un antagoniste des récepteurs de l'IL-2, MMF et corticoïdes durant 2 ans dans le cadre d'une étude de Phase III. L'autre cas de LEMP a été rapporté chez un patient transplanté hépatique ayant reçu, dans une étude de Phase II, 6 mois de traitement par le bélatacept à un schéma posologique plus élevé que le schéma MI, associé à des doses de MMF supérieures à la dose recommandée et à des corticoïdes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les infections impliquant le SNC étaient plus fréquentes dans le groupe bélatacept MI (8 cas, comprenant le cas de LEMP évoqué ci-dessus ; 1,7%) que dans les groupes bélatacept LI (2 cas ; 0,4%) et ciclosporine (1 cas ; 0,2%). L'infection la plus fréquente du SNC était la méningite à cryptocoque.

Tableau 4 : Survenue d'infections par groupe de traitement dans les études chez un patient nouvellement transplanté (%)

	Jusqu'à l'Année 1			**Jusqu'à l'Année 3***		
	Bélatacept MI N= 477	**Bélatacept LI N= 472**	**Ciclosporine N= 476**	**Bélatacept MI N= 477**	**Bélatacept LI N= 472**	**Ciclosporine N= 476**
Infections et infestations	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Infections graves	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Infections virales	26,4	25,0	27,7	38,8	39,0	36,1
CMV	11,1	11,9	13,7	13,8	13,8	14,7
Polyomavirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpès	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Infections fongiques	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberculose	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

* La durée d'exposition médiane pour les études groupées était de 1092 jours pour chaque groupe de traitement.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Au cours de l'extension à long terme des études chez les patients nouvellement transplantés, des infections graves sont survenues chez 30,3% et 23,5% des patients dans les groupes bélatacept MI et LI, respectivement, et chez 27,2% des patients du groupe ciclosporine de l'Etude 1 ; et chez 35,6% et 38,1% des patients dans les groupes bélatacept MI et LI, respectivement, et chez 37,9% des patients du groupe ciclosporine de l'Etude 2. Un cas de LEMP a été rapporté (Etude 1) dans le groupe ciclosporine 82 mois après la transplantation (plus de 56 jours après la fin du traitement).

Thrombose du greffon
Dans une étude chez les patients nouvellement transplantés de ¨Phase III chez des patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur à critères élargis (Etude 2), une thrombose du greffon est survenue plus fréquemment dans les groupes bélatacept (4,3% et 5,1% pour les schémas MI et LI respectivement), versus 2,2% pour la ciclosporine. Dans une autre étude chez les patients nouvellement transplantés de Phase III conduite chez des patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur vivant ou de donneur décédé à critères standards (Etude 1), l'incidence des thromboses du greffon pour les schémas MI et LI était respectivement de 2,3% et 0,4%, versus 1,8% pour la ciclosporine. Dans une étude chez les patients nouvellement transplantés de Phase II, 2 cas de thrombose du greffon sont survenus, 1 dans chacun des groupes bélatacept MI et LI (incidence de 1,4% pour les deux groupes) versus 0 cas dans le groupe ciclosporine. En général, ces événements sont survenus de façon précoce, et la majorité ont entraîné une perte du greffon. Lors de l'expérience post-commercialisation chez les patients présentant d'autres facteurs de risque prédisposant à la thrombose de l'allogreffe rénale, une thrombose de l'allogreffe rénale a été rapportée lorsque la dose initiale de globuline anti-thymocyte a été coadministrée en même temps ou presque avec la première dose de bélatacept (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d’emploi).

Réactions liées à la perfusion
L’anaphylaxie a été un effet indésirable rapporté au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d’emploi).

Dans les études chez les patients nouvellement transplantés, jusqu'à 3 ans, des réactions aiguës liées à la perfusion (réactions survenant dans l'heure de la perfusion) sont survenues chez 5,5% des patients dans le groupe bélatacept MI et 4,4% des patients dans le groupe bélatacept LI. Les réactions aiguës liées à la perfusion les plus fréquemment rapportées avec les deux schémas thérapeutiques de bélatacept étaient : hypotension, hypertension, rougeur de la face et céphalées. La plupart des événements étaient non graves, d'intensité légère à modérée et non récurrents. Il n'a pas été observé de différences de fréquence d'évènements avec le bélatacept comparativement à des perfusions de placebo (des perfusions de placebo ont été administrées aux Semaines 6 et 10 du schéma bélatacept LI afin de conserver l'aveugle des schémas MI et LI).

Immunogénicité
Dans les deux études chez les patients nouvellement transplantés de Phase III, les anticorps dirigés contre la molécule de bélatacept ont été dosés chez 796 patients transplantés rénaux (dont 551 traités durant au moins 3 ans). Cinquante-et-un patients supplémentaires ont été traités sur une moyenne de 7 ans dans l’extension à long-terme de l'étude chez les patients nouvellement transplantés de Phase II. Le développement d'anticorps anti-bélatacept n'a pas été associé à une altération de la clairance de bélatacept.

Un total de 45 patients sur 847 (5,3%) ont développé des anticorps pendant leur traitement par bélatacept. Dans les études individuelles, le pourcentage de patients avec des anticorps variait de 4,5% et 5,2% dans les études de Phase III à 11,8% dans l'extension à long terme de l'étude de Phase II. Toutefois, le taux d'immunogénicité normalisé pour la durée

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

d'exposition était constant à 2,0-2,1 pour 100 patient-années dans les trois études. Par ailleurs, parmi les153 patients pour lesquels les anticorps ont été évalués au moins 56 jours (environ 6 demi-vies) après l'arrêt de bélatacept, 10 patients (6,5%) ont développé des anticorps. En général, le titre des anticorps était bas, habituellement non-persistant et devenait souvent indétectable avec la poursuite du traitement.

Afin d'évaluer la présence d'anticorps neutralisants, les échantillons de 29 patients ayant une activité liante confirmée à la région modifiée du CTLA-4 ("cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4") ont été évalués par un test in vitro ; 8 (27,6%) patients se sont avérés avoir des anticorps neutralisants. La pertinence clinique de tels anticorps n'est pas connue.

Auto-immunité
Dans les études chez les patients nouvellement transplantés, la survenue d'événements auto-immuns lors des études pivot était peu fréquente, survenant à des taux de 1,7% ; 1,7% et 1,9% à 3 ans pour les groupes bélatacept MI, LI et ciclosporine respectivement. Un patient sous traitement par bélatacept MI a développé un syndrome de Guillain-Barré, conduisant à l'arrêt du traitement et résolu par la suite. Globalement, les quelques cas signalés dans les études cliniques suggèrent qu'une exposition prolongée au bélatacept n'expose pas les patients à un risque accru de développement d'événements auto-immuns.

Au cours de l'extension à long terme, les événements auto-immuns sont survenus chez 2,6% et 3,0% des patients dans les groupes bélatacept MI et LI, respectivement, et chez 3,7% des patients du groupe ciclosporine de l'Etude 1 ; et chez 5,8% et 3,5% des patients dans les groupes bélatacept MI et LI, respectivement, et chez 0% des patients du groupe ciclosporine de l'Etude 2.

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 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr
.

Surdosage

Des doses uniques jusqu'à 20 mg/kg de bélatacept ont été administrées sans effet toxique apparent. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour tout signe ou symptôme d'effet indésirable et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA28.

Le bélatacept, un bloqueur sélectif de la costimulation, est une protéine de fusion soluble constituée du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à la partie Fc (domaines charnière-CH2-CH3) d'une immunoglobuline G1 humaine (IgG1). Le bélatacept est produit par la technologie de l'ADN recombinant et est exprimé dans des cellules de mammifères. Deux substitutions d'acide aminé (L104 vers E ; A29 vers Y) ont été effectuées dans la région du CTLA-4 liant le ligand.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Mécanisme d'action

Le bélatacept se lie aux récepteurs CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Par conséquent, le bélatacept bloque la costimulation des lymphocytes T médiée par le CD28 et inhibe l'activation des lymphocytes T. Les lymphocytes T activés sont les principaux médiateurs de la réponse immunologique au rein transplanté. Le bélatacept, une forme modifiée de l'Ig CTLA4, se lie aux récepteurs CD80 et CD86 avec plus d'affinité que la molécule mère Ig CTLA4 dont il est dérivé. Cette affinité accrue permet d'atteindre le niveau d'immunosuppression nécessaire à la prévention du dysfonctionnement et de l'échec de l'allogreffe médiés par l'immunité.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique, suite à l'administration initiale de bélatacept, une saturation d'environ 90% des récepteurs CD86 a été observée dans le sang périphérique à la surface des cellules présentatrices d'antigène. Au cours du mois suivant la transplantation, une saturation à 85% des CD86 était maintenue. Jusqu'au 3ème mois post-transplantation avec le schéma posologique recommandé, le niveau de saturation des CD86 était maintenu à environ 70%, et à environ 65% à 12 mois.

Efficacité et tolérance cliniques

Etudes 1 et 2 : Etudes de Phase III chez des patients nouvellement transplantés
La tolérance et l'efficacité du bélatacept administré dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur suite à une transplantation rénale ont été évaluées dans deux études multicentriques, randomisées, en aveugle partiel, de 3 ans, avec critère principal déterminé à 1 an. Ces études ont comparé deux schémas posologiques de bélatacept (MI et LI) à la ciclosporine chez des patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur à critères standards (Etude 1) ou élargis (Etude 2). Tous les patients recevaient du basiliximab, du MMF et des corticoïdes. Le schéma posologique plus intensif (more intensive : MI), qui comprenait des doses plus élevées et plus fréquentes durant les 6 premiers mois post-transplantation, a entraîné une exposition deux fois plus élevée au bélatacept que le schéma moins intensif (less intensive : LI) pendant les mois 2 à 7 post transplantation. L'efficacité était similaire entre les deux schémas MI et LI, alors que le profil de tolérance global était meilleur pour le schéma LI. Par conséquent, la dose recommandée de bélatacept est la dose correspondant au schéma posologique LI.

Etude 1 : Patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur vivant et de donneur décédé à critères standards
Les organes de donneur à critères standards étaient définis comme les organes issus de donneur vivant, ou de donneur décédé avec un temps d'ischémie froide attendu < 24 heures et ne répondant pas à la définition d'organes issus de donneur à critères élargis. L'Etude 1 a exclu (1) les patients bénéficiant d'une première transplantation dont le PRA était ≥50%, (2) les patients bénéficiant d'une retransplantation dont le PRA était ≥30%, (3) les receveurs dont la perte du précédent greffon était due à un rejet aigu, et en cas de cross-match positif en lymphocytotoxicité.

Dans cette étude, 666 patients ont été inclus, randomisés et transplantés ; 219 bélatacept MI, 226 bélatacept LI et 221 ciclosporine. L'âge médian était de 45 ans ; 58% des organes étaient issus de donneur vivant ; 3% étaient retransplantés; 69% de la population à l'étude était de sexe masculin; 61% des patients étaient de race blanche, 8% de race noire/afro-américaine, 31% de race relevant d'autres catégories; 16% avaient un PRA ≥10%; et 41% avaient 4 à 6 incompatibilités HLA.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

La dose de corticoïdes utilisée dans tous les groupes de traitement était diminuée durant les 6 premiers mois suivant la transplantation. Les posologies médianes de corticoïdes administrées avec le schéma posologique recommandé de bélatacept étaient de 20 mg, 12 mg et 10 mg aux mois 1, 3 et 6 respectivement.

Etude 2 : Patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur à critères élargis
Les donneurs à critères élargis étaient définis comme des donneurs décédés avec au moins l'un des critères suivants : (1) âge du donneur ≥ 60 ans ; (2) âge du donneur ≥ 50 ans et autres comorbidités du donneur (≥ 2 des affections suivantes : accident vasculaire cérébral, hypertension, créatininémie > 1,5 mg/dL ; (3) don après arrêt cardiaque, ou (4) temps d'ischémie froide attendu ≥ 24 heures. L'Etude 2 a exclu les receveurs avec un PRA ≥30%, les patients retransplantés, et en cas de cross-match positif en lymphocytotoxicité.

Dans cette étude, 543 patients ont été inclus, randomisés et transplantés ; 184 bélatacept MI, 175 bélatacept LI et 184 ciclosporine. L'âge médian était de 58 ans; 67% de la population à l'étude était de sexe masculin; 75% des patients étaient de race blanche, 13% de race noire/afro-américaine, 12% de race relevant d'autres catégories; 3% avaient un PRA ≥10%; et 53% avaient 4 à 6 incompatibilités HLA.

La dose de corticoïdes utilisée dans tous les groupes de traitement était diminuée durant les 6 mois suivant la transplantation. Les posologies médianes de corticoïdes administrées avec le schéma posologique recommandé de bélatacept étaient de 21 mg, 13 mg et 10 mg aux mois 1, 3 et 6 respectivement.

Le Tableau 5 résume les résultats du bélatacept LI comparativement à la ciclosporine pour les co-critères principaux d'efficacité, à savoir la survie du patient et du greffon, le critère composite d'insuffisance rénale, et le rejet aigu (défini comme étant un rejet aigu suspecté cliniquement et confirmé par biopsie). La survie du patient et du greffon était similaire entre les groupes bélatacept et ciclosporine. Un nombre moins important de patients ont répondu au critère de jugement composite d'insuffisance rénale dans le groupe bélatacept comparativement à la ciclosporine, et le DFG moyen était plus élevé avec le bélatacept comparativement à la ciclosporine.

Un rejet aigu (RA) est survenu plus souvent sous bélatacept versus ciclosporine dans l'Etude 1, et à une fréquence similaire sous bélatacept versus ciclosporine dans l'Etude 2. Environ 80% des épisodes de RA sont survenus jusqu'à 3 mois, et ces épisodes étaient peu fréquents au-delà de 6 mois. Dans l'Etude 1, à 3 ans, 11/39 des rejets aigus sous bélatacept et 3/21 des rejets aigus sous ciclosporine étaient de grade ≥ IIb, selon la classification de Banff 97. Dans l'Etude 2, à 3 ans, 9/33 des rejets aigus sous bélatacept et 5/29 des rejets aigus sous ciclosporine étaient de grade ≥ IIb, selon la classification de Banff 97. Le RA était plus souvent traité par traitement de déplétion des lymphocytes (un facteur de risque des SLPT ; voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) dans le groupe bélatacept que dans le groupe ciclosporine. Dans les deux études, chez les patients ayant présenté un RA à 2 ans, des anticorps spécifiques du donneur - l'un des critères diagnostiques du rejet médié par les anticorps - étaient présents à 3 ans chez 6% (2/32, Etude 2)-8% (3/39, Etude 1) et 20% (4/20, Etude 1)-26% (7/27, Etude 2) des patients au sein des groupes bélatacept et ciclosporine respectivement. A 3 ans, le taux de RA récurrent était similaire entre les groupes (< 3%), et le taux de RA infraclinique, identifié par la biopsie à 1 an prévue par le protocole, était de 5% dans les deux groupes. Dans l'étude 1, 5/39 des patients sous bélatacept versus 1/21 des patients sous ciclosporine ayant un RA ont présenté une perte du greffon, et 5/39 des patients ayant un RA sous bélatacept versus aucun patient sous ciclosporine étaient décédés à 3 ans. Dans l'Etude 2, 5/33 des patients sous bélatacept versus 6/29 des patients sous ciclosporine ayant un RA ont présenté une perte du greffon, et 5/33 des patients ayant un RA sous bélatacept versus 5/29 sous

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

ciclosporine étaient décédés à 3 ans. Dans les deux études, le DFG moyen après un RA était similaire chez les patients traités par bélatacept et par ciclosporine.

Tableau 5 : Principaux critères d'efficacité à 1 an et à 3 ans

	Etude 1 : donneurs vivants et donneurs décédés à critères standards		**Etude 2 : donneurs à critères élargis**	
Paramètres	**Bélatacept LI**	**Ciclosporine**	**Bélatacept LI**	**Ciclosporine**
	N = 226	**N = 221**	**N = 175**	**N = 184**
Survie du patient et du greffon (%) Année 1 [IC à 95%] Année 3 [IC à 95%]	96,5 [94,1-98,9] 92,0 [88,5-95,6]	93,2 [89,9-96,5] 88,7 [84,5-92,9]	88,6 [83,9-93,3] 82,3 [76,6-87,9]	85,3 [80,2-90,4] 79,9 [74,1-85,7]
Décès (%) Année 1 Année 3	1,8 4,4	3,2 6,8	2,9 8,6	4,3 9,2
Perte du greffon (%) Année 1 Année 3	2,2 4,0	3,6 4,5	9,1 12,0	10,9 12,5
% de patients répondant au critère composite d'insuffisance rénale à 1 an[a] **P**	54,2 < 0,0001	77,9 -	76,6 < 0,07	84,8 -
RA (%) Année 1 [IC à 95%] Année 3 [IC à 95%]	17,3 [12,3-22,2] 17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7] 9,5 [5,6-13,4]	17,7 [12,1-23,4] 18,9 [13,1-24,7]	14,1 [9,1-19,2] 15,8 [10,5-21,0]
DFG moyen mesuré[b] *ml/min/1,73 m²* Année 1 Année 2	63,4 67,9	50,4 50,5	49,6 49,7	45,2 45,0
DFG moyen calculé[c] ***ml/min/1,73 m²*** Mois 1 Année 1 Année 2 Année 3	61,5 65,4 65,4 65,8	48,1 50,1 47,9 44,4	39,6 44,5 42,8 42,2	31,8 36,5 34,9 31,5

[a] Proportion de patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré < 60 ml/min/1,73 m² ou avec une diminution du DFG mesuré ≥10 ml/min/1,73 m² entre le Mois 3 et le Mois 12.
[b] Le DFG mesuré a été évalué par iothalamate aux Année 1 et 2 uniquement
[c] Le DFG calculé a été évalué par la formule MDRD au Mois 1 et aux Années 1, 2 et 3

Evolution du stade d'insuffisance rénale chronique (IRC)
Dans l'Etude 1, le DFG moyen calculé à 3 ans était de 21 ml/min/1,73 m² plus élevé sous bélatacept, et 10% et 20% des patients avaient atteint le stade d'IRC 4/5 (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) sous bélatacept versus ciclosporine respectivement. Dans l'Etude 2, le

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

DFG moyen calculé à 3 ans était de 11 ml/min/1,73 m^2 plus élevé sous bélatacept, et 27% et 44% des patients avaient atteint le stade d'IRC 4/5 (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2) sous bélatacept versus ciclosporine respectivement.

Néphropathie chronique d'allogreffe (NCA)/ Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FIAT)
Dans les Etudes 1 et 2, la prévalence de NCA/FIAT à 1 an était numériquement plus faible sous bélatacept que sous ciclosporine (~ 9.4% et 5%, respectivement).

Survenue de diabètes sucrés et pression artérielle
Dans une analyse groupée, prévue au protocole, des Etudes 1 et 2 à 1 an, la fréquence de survenue de diabète sucré, définie par le recours à un antidiabétique durant ≥ 30 jours ou par ≥ 2 glycémies à jeun > 126 mg/dL (7,0 mmol/L) post-transplantation, était de 5% sous bélatacept et 10% sous ciclosporine. A 3 ans, l'incidence de la survenue de diabètes sucrés était de 8% sous bélatacept et 10% sous ciclosporine.

Pour les Etudes 1 et 2 à 1 an et à 3 ans, le bélatacept était associé à une pression artérielle systolique moyenne inférieure de 6 à 9 mmHg, à une pression artérielle diastolique moyenne inférieure d'approximativement 2 à 4 mmHg, et à une moindre utilisation de médicaments antihypertenseurs que la ciclosporine.

Extension à long terme des Etudes 1 et 2
Un total de 321 patients traités par bélatacept (MI : 155 et LI : 166) et 136 patients traités par ciclosporine ont terminé les 3 ans de traitement dans l'Etude 1 et sont entrés dans la période d'extension en ouvert à long terme de 4 ans (jusqu'à 7 ans au total). Un nombre plus important de patients a arrêté le traitement dans le groupe ciclosporine (32,4%) par rapport à chaque groupe bélatacept (17,4% et 18,1% respectivement dans les groupes MI et LI) pendant l'extension à long terme. Un total de 217 patients traités par bélatacept (MI : 104 et LI : 113) et 87 patients traités par ciclosporine ont reçu 3 ans de traitement dans l'Étude 2 et sont entrés dans la période d'extension en ouvert à long terme de 4 ans (jusqu'à 7 ans au total). Un nombre plus important de patients a arrêté le traitement dans le groupe ciclosporine (34,5%) par rapport à chaque groupe bélatacept (28,8% et 25,7% respectivement dans les groupes MI et LI) pendant l'extension à long terme.

Comparé à la ciclosporine et selon une évaluation du hazard ratio (HR) (risque de décès ou de perte du greffon) estimé par une analyse ad hoc de régression du Cox, la survie globale du patient et du greffon était plus élevée pour les patients traités par bélatacept dans l'Etude 1, HR 0,588 (IC à 95% : 0,356-0,972) pour le groupe MI et HR 0,585 (IC à 95% : 0,356-0,961) pour le groupe LI et comparable entre les groupes de traitement dans l'Etude 2, HR 0,932 (IC à 95% : 0,635-1,367) pour le groupe MI et HR 0,944 (IC 95% : 0,644-1,383) pour le groupe LI. La proportion globale de patients décédés ou ayant perdu leur greffon était plus faible chez les patients traités par bélatacept (MI : 11,4%, LI : 11,9%) que chez les patients traités par la ciclosporine (17,6%) dans l'Etude 1. La proportion globale de patients décédés ou ayant perdu leur greffon était comparable dans les groupes de traitement (29,3%, 30,9%, et 28,3% pour MI, LI et ciclosporine, respectivement) dans l'Etude 2. Dans les groupes MI, LI et ciclosporine de l'Etude 1, le décès est survenu respectivement chez 7,8%, 7,5% et 11,3% des patients et la perte du greffon est survenue chez 4,6%, 4,9% et 7,7% des patients. Dans les groupes MI, LI et ciclosporine de l'Etude 2, le décès est survenu respectivement chez 20,1%, 21,1% et 15,8% des patients et la perte du greffon est survenue chez 11,4%, 13,1% et 15,8% des patients. La plus grande proportion de décès dans le groupe LI de l'Etude 2 était principalement due à des néoplasmes (MI : 3,8%, LI : 7,1%, ciclosporine : 2,3%).

Le DFG calculé le plus élevé, observé chez les patients traités par bélatacept par rapport aux patients traités par la ciclosporine pendant les trois premières années, s'est maintenu au cours de l'extension à long terme. Dans l'Etude 1, le DFG moyen calculé à 7 ans était de

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

74,0, 77,9 et 50,7 mL/min/1,73 m² dans les groupes bélatacept MI, bélatacept LI et ciclosporine, respectivement. Dans l'Etude 2, le DFG moyen calculé à 7 ans était de 57,6, 59,1 et 44,6 mL/min/1,73 m^2, respectivement dans les mêmes groupes. Le survenue du décès, de la perte du greffon ou d'un DFG < 30 mL/min/1,73 m^2 ont été analysés sur une période de 7 ans : dans l'Etude 1, une réduction d'environ 60% du risque de décès, de perte du greffon ou d'un DFG < 30 mL/min/1,73 m^2 a été observée chez les patients dans les groupes bélatacept comparativement à ceux du groupe ciclosporine. Dans l'Etude 2, une réduction d'environ 40% de ce risque a été observée chez les patients des groupes bélatacept par rapport à ceux du groupe ciclosporine.

Conversion d'un traitement incluant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) à un traitement incluant du bélatacept

Étude de conversion 1 :

Un total de 173 patients transplantés rénaux, sous traitement d'entretien incluant un ICN (ciclosporine ; CsA : 76 patients ou tacrolimus ; TAC : 97 patients) et receveurs d'une allogreffe rénale issue d'un donneur vivant ou décédé, réalisée entre 6 à 36 mois avant la participation à l'étude, a été inclus dans une étude multicentrique, prospective, randomisée et en ouvert. Les patients réputés à risque immunologique plus élevé ont été exclus de l'étude : cela comprenait ceux ayant eu un traitement pour un rejet aigu prouvé par biopsie (RAPB) dans les 3 mois avant la participation à l'étude, un RAPB récurrent, un rejet cellulaire de grade IIA ou supérieur selon la classification de Banff ou un rejet à médiation humorale du greffon en cours ou en cas de perte d'une greffe antérieure par RAPB ou enfin en cas de cross-match positif en lymphocytotoxicité au moment de la transplantation actuelle. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour poursuivre leur traitement incluant un ICN ou pour passer à un traitement incluant du bélatacept. Pendant la phase de conversion, une dose d'entretien de bélatacept a été administrée le Jour 1 et toutes les deux semaines pendant les 8 premières semaines (voir rubrique Posologie et mode d'administration). La dose d'ICN a été diminuée progressivement entre le Jour 1 et le Jour 29 : au Jour 1, les patients ont reçu 100 % de la dose d'ICN, puis entre 40 et 60 % de la dose le Jour 15, entre 20 et 30 % de la dose le Jour 23 et ils n'ont reçu aucune dose le Jour 29. Après la phase de conversion initiale de 8 semaines, une dose d'entretien de bélatacept a ensuite été administrée toutes les 4 semaines, à compter de 12 semaines après la première dose (voir rubrique Posologie et mode d'administration). L'étude a duré 12 mois et comprenait une période d'extension à long terme (ELT) du mois 12 au mois 36. Le critère principal (descriptif) était la fonction rénale (variation du DFGe par rapport à la référence) à 12 mois.

Au mois 12, l'ensemble des 84 patients (100 %) du groupe de conversion au bélatacept et 98,9 % (88/89) des patients dans le groupe de poursuite de l'ICN, étaient en vie, avec un greffon fonctionnel. Des cas de RAPB ont été rapportés chez 7,1 % (6/84) des patients du groupe de conversion au bélatacept, mais chez aucun des patients dans le groupe de poursuite de l'ICN. Sur les 81 patients de chaque groupe ayant intégré la période d'ELT (sous-population en ITT-LT), un taux de survie de 97 % (79/81) a été observé dans le groupe de conversion au bélatacept et de 98,8 % (80/81) dans le groupe de poursuite de l'ICN, avec un greffon fonctionnel au mois 36. Un cas de RAPB a été rapporté dans le groupe de conversion au bélatacept et trois cas de RAPB ont été rapportés dans le groupe de poursuite de l'ICN pendant la période d'ELT. Dans la sous-population en ITT-LT , à 36 mois, des cas de RAPB ont été rapportés respectivement chez 6,2 % (5/81) des patients du groupe de conversion au bélatacept contre 3,7 % (3/81) des patients dans le groupe de poursuite de l'ICN. Parmi les RAPB, aucun n'était de grade III selon la classification de Banff. Dans chaque groupe, un patient a présenté une perte du greffon après un RAPB. Au mois 12, la variation moyenne (ET) du DFGc par rapport à la référence était de +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m^2 dans le groupe de conversion au bélatacept (N = 84) contre +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m^2 dans le groupe de poursuite de l'ICN (N = 89). Au mois 36, la variation moyenne du DFGc par rapport à la référence était de +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m^2 dans le groupe de conversion

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

vers le bélatacept (N = 72) et de +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m^2 dans le groupe de poursuite de l'ICN (N = 69).

Étude de conversion 2 :
Un total de 446 patients transplantés rénaux, sous traitement d'entretien incluant un ICN (ciclosporine ; CsA : 48 patients ou TAC : 398 patients) et receveurs d'une allogreffe rénale issue d'un donneur vivant ou décédé, réalisée entre 6 à 60 mois avant la participation à l'étude, ont été inclus dans une étude multicentrique, prospective, randomisée et en ouvert. Les patients réputés à risque immunologique plus élevé ont été exclus de l'étude : cela comprenait ceux ayant eu un traitement pour un rejet aigu prouvé par biopsie (RAPB) dans les 3 mois avant la participation à l'étude, un RAPB récurrent, un rejet cellulaire de grade IIA ou supérieur selon la classification de Banff ou un rejet à médiation humorale du greffon en cours ou en cas de perte d'une greffe antérieure par RAPB ou enfin en cas de cross-match positif en lymphocytotoxicité au moment de la transplantation actuelle. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour poursuivre leur traitement incluant un ICN ou pour passer à un traitement incluant du bélatacept. La phase de décroissance de l'ICN et de conversion au bélatacept a suivi un schéma semblable à l'Étude de conversion 1 (voir ci-dessus). L'étude a duré 24 mois. Le critère composite principal (descriptif) était le pourcentage de patients en vie avec un greffon fonctionnel au mois 24.

Un pourcentage similaire de patients en vie avec un greffon fonctionnel a été observé dans le groupe de conversion au bélatacept (98,2 % ; 219/223) et dans le groupe de poursuite de l'ICN (97,3 % ; 217/223) au mois 24. Quatre patients (1,8 %) dans chaque groupe sont décédés et deux patients (0,9 %) dans le groupe de poursuite de l'ICN ont présenté une perte du greffon. Au mois 12, des cas de RAPB ont été rapportés chez 18 des 223 patients (8,1 %) dans le groupe de conversion au bélatacept et chez 4 des 223 patients (1,8 %) dans le groupe de poursuite de l'ICN. Au mois 24, aucun autre cas de RAPB n'a été observé dans le groupe de conversion au bélatacept, mais 5 cas supplémentaires ont été rapportés dans le groupe de poursuite de l'ICN (un total de 9/223 [4 %] au mois 24). La majorité des cas de RAPB rapportés dans le groupe de conversion au bélatacept est survenue au cours des 6 premiers mois ; tous ont été traités efficacement sans aucun cas ultérieur de perte du greffon. Dans l'ensemble, les événements de RAPB ont été plus sévères après la conversion au bélatacept que chez les patients dans le groupe de poursuite de l'ICN. Lors de l'analyse des cas de décès et de perte du greffon avec une imputation à zéro, les valeurs du DFGc moyen ajusté au mois 24 étaient respectivement de 55,5 ml/min/1,73 m^2 dans le groupe de conversion au bélatacept et de 48,5 ml/min/1,73 m^2 dans le groupe de poursuite de l'ICN. Les valeurs ajustées correspondantes de variation du DFGc par rapport à la référence étaient respectivement de +5,2 et de -1,9 ml/min/1,73 m^2.

Etude de transplantation hépatique de Phase II
Une seule étude contrôlée de Phase II, multicentrique et randomisée, a été conduite avec le bélatacept chez des patients transplantés hépatiques orthotopiques *de novo*. Un total de 250 patients ont été randomisés dans 1 des 5 groupes de traitement (3 groupes bélatacept et 2 groupes tacrolimus). La posologie de bélatacept utilisée dans cette étude en transplantation hépatique était plus élevée dans les 3 bras bélatacept que la posologie de bélatacept utilisée dans les études de Phase II et III en transplantation rénale.

Un excès de mortalité et de perte du greffon ont été observés dans le groupe bélatacept LI + MMF, et un excès de mortalité a été observé dans le groupe bélatacept MI + MMF. Aucune étiologie particulière n'a été identifiée dans les causes de décès. Il y a eu une augmentation des infections virales et fongiques dans les groupes bélatacept versus les groupes tacrolimus, cependant la fréquence globale des infections graves n'a pas été différente parmi tous les groupes de traitement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Sujets âgés

Deux cent dix-sept (217) patients âgés de 65 ans et plus ont reçu du bélatacept au cours d'une étude de Phase II et de deux études de Phase III en transplantation rénale.
Une concordance a été observée entre les patients âgés et la population globale de l'étude en termes de tolérance et d'efficacité, évaluées par la survie du patient et du greffon, la fonction rénale, et le rejet aigu.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le bélatacept dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en transplantation rénale (voir rubrique Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique de bélatacept chez les patients transplantés rénaux et les sujets sains parait comparable. La pharmacocinétique de bélatacept était linéaire et l'exposition à bélatacept a augmenté proportionnellement chez le sujet sain après l'administration unique par perfusion intraveineuse d'une dose de 1 à 20 mg/kg. La moyenne géométrique (CV %) des paramètres pharmacocinétiques de bélatacept après plusieurs perfusions intraveineuses à des doses de 6 mg/kg chez des sujets transplantés rénaux était : demi-vie finale 9,6 (27) jours, clairance systémique 0,59(22) ml/h/kg, et volume de distribution à l'état d'équilibre : 0,15 (21) L/kg. Au schéma posologique recommandé, la concentration sérique a généralement atteint l'état d'équilibre à la semaine 8 dans la phase initiale post-transplantation et avant la fin du mois 6 lors de la phase de maintenance. Aux mois 1, 4 et 6 post-transplantation, la moyenne géométrique (CV %) des concentrations minimales prévues de bélatacept étaient respectivement de 24 (31), 5,3 (50) et 3,1 (49) µg/ml.

Distribution

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique d'une population de 944 patients transplantés rénaux jusqu'à un an post-transplantation, la pharmacocinétique de bélatacept était similaire à différentes périodes post-transplantation. La concentration minimale de bélatacept a été constamment maintenue jusqu'à cinq ans post-transplantation. L'analyse pharmacocinétique de population des patients transplantés réneaux a été utiliser pour déterminer l'accumulation systémique de bélatacept lors de plusieurs perfusions à des doses de 6 ou 10 mg/kg toutes les 4 semaines. Une accumulation systémique minimale s'est produite, avec un indice d'accumulation à l'état d'équilibre de 1,1.

Elimination

Les analyses pharmacocinétiques d'une population de patients transplantés rénaux ont révélé une tendance vers une clairance plus élevée de bélatacept avec l'augmentation du poids corporel. Aucun effet cliniquement significatif de l'âge, du sexe, de la race, de la fonction rénale (DFG calculé), du diabète ou d'une dialyse concomitante n'a été identifié sur la clairance du bélatacept.

Il n'y a pas de données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Données de sécurité préclinique

Le bélatacept a une action moindre chez les rongeurs que l'abatacept, une protéine de fusion qui diffère du bélatacept par deux acides aminés dans les domaines de liaison CD80/86. En raison de la similitude de structure et de mécanisme d'action de l'abatacept par rapport au bélatacept, et en raison de son action plus importante chez les rongeurs, l'abatacept a été utilisé en tant qu'homologue plus actif du bélatacept chez les rongeurs. Par conséquent, les études précliniques conduites avec l'abatacept ont été utilisées pour soutenir la tolérance du bélatacept, en plus des études menées avec le bélatacept.

Aucun potentiel mutagène ni clastogène n'a été observé avec l'abatacept dans une série de tests *in vitro*. Dans une étude de carcinogénèse chez la souris, des augmentations de l'incidence des lymphomes malins et des tumeurs mammaires (chez les femelles) ont été observées. L'incidence accrue des lymphomes et des tumeurs mammaires observés chez les souris traitées par l'abatacept peut être associée à une diminution du contrôle du virus de la leucémie murine et du virus de la tumeur mammaire de la souris respectivement, en présence d'une immunomodulation à long terme. Chez le singe cynomolgus, dans une étude de toxicité à six mois et à un an avec le bélatacept et l'abatacept, respectivement, aucune toxicité significative n'a été observée. Des effets pharmacologiques réversibles ont comporté des diminutions minimes d'IgG sériques et une déplétion lymphoïde minime à sévère des centres germinaux de la rate et/ou des nodules lymphatiques. Aucune preuve de lymphomes ou de changements morphologiques prétumoraux n'a été observée dans l'une ou l'autre étude. Ceci en dépit de la présence dans l'étude d'abatacept d'un virus, le lymphocryptovirus, connu pour causer des lésions chez les singes immunodéprimés dans le délai de ces études. Le statut viral n'a pas été déterminé dans l'étude bélatacept mais, ce virus étant répandu chez le singe, il était vraisemblablement présent chez ces singes également.
Chez le rat, le bélatacept n'a eu aucun effet indésirable sur la fécondité des mâles ou des femelles. Le bélatacept n'a pas eu d'effet tératogène lors de l'administration chez le rat et le lapin gravides à des doses journalières allant jusqu'à 200 mg/kg et 100 mg/kg, respectivement, ce qui représente approximativement 16 et 19 fois l'exposition associée à la dose recommandée chez l'homme (maximum recommended human dose : MRHD), de 10 mg/kg sur la base de l'aire sous la courbe (AUC). Le bélatacept, administré quotidiennement chez le rat pendant la gestation et pendant toute la période d'allaitement, a été associé à des infections chez un faible pourcentage de femelles à toutes les doses (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 fois la MRHD sur la base de l'AUC), et n'a pas induit d'effets indésirables chez la progéniture à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg représentant 19 fois la MRHD sur la base de l'AUC. Il a été démontré que le bélatacept traverse la barrière placentaire chez les rats et les lapins. L'abatacept, administré à des rats tous les trois jours durant la gestation et tout au long de la période d'allaitement, n'a produit aucun effet indésirable chez la progéniture, à des doses jusqu'à 45 mg/kg, ce qui représente 3 fois l'exposition associée à la MRHD de 10 mg/kg chez l'homme, sur la base de l'AUC. Toutefois, à 200 mg/kg - 11 fois l'exposition à la MRHD - des altérations de la fonction immunitaire ont été observées, à savoir une augmentation de 9 fois la réponse humorale dépendante des lymphocytes T chez deux rats femelles de la progéniture et une inflammation de la thyroïde chez un rat femelle de la progéniture. On ignore si ces résultats indiquent un risque de développement de maladies auto-immunes chez l'homme exposé *in utero* à l'abatacept ou au bélatacept.

Les études chez les rats exposés à l'abatacept (un analogue plus actif chez les rongeurs) ont révélé des anomalies du système immunitaire, dont une faible fréquence d'infections entrainant la mort (rats jeunes), ainsi que des cas d'inflammation de la thyroïde et du pancréas (à la fois chez les rats jeunes et adultes). Des études menées chez des souris et des singes adultes n'ont pas démontré de résultats similaires. Il est probable que la sensibilité accrue aux infections opportunistes observée chez les rats jeunes soit liée à l'exposition à l'abatacept avant le développement de réponses mémoires.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Saccharose
Phosphate monosodique monohydraté
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation.

NULOJIX ne doit pas être utilisé avec des seringues siliconées afin d'éviter la formation d'agrégats (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation).

Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après reconstitution

La solution reconstituée doit être transférée immédiatement du flacon à la poche ou au flacon de perfusion.

Après dilution

La stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion a été démontrée sur 24 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si elle n'est pas immédiatement utilisée, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à 24 heures. Au cours de ces 24 heures, la solution pour perfusion peut être conservée à une température ne dépassant pas 25 °C durant 4 heures au maximum. Ne pas congeler. La solution de NULOJIX doit être administrée dans les 24 heures suivant la reconstitution de la poudre.

Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution ou dilution, voir la rubrique Durée de conservation.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

NULOJIX est fourni en flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon (en caoutchouc butyle gris) et d'un opercule amovible (en aluminium). Chaque flacon est accompagné d'une seringue jetable en polypropylène.

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Présentations : 1 flacon et 1 seringue ou 2 flacons et 2 seringues.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Utiliser une technique d'asepsie lors de la reconstitution des flacons et de la dilution de la solution en vue d'une administration.
- Utiliser la seringue jetable sans silicone fournie pour reconstituer les flacons et transférer la solution à la poche de perfusion. Ceci afin d'éviter la formation d'agrégats (voir rubrique Incompatibilités).
- Ne pas secouer les flacons. Ceci afin d'éviter la formation de mousse.
- La solution pour perfusion doit être administrée en utilisant un filtre stérile, non pyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm)

<u>Sélection de la dose et reconstitution des flacons</u>

Déterminer la dose et le nombre de flacons de NULOJIX nécessaires. Chaque flacon de NULOJIX fournit 250 mg de bélatacept.

- La dose totale de bélatacept en mg est égale au poids du patient en kg multiplié par la dose de bélatacept en mg/kg (6 ou 10 mg/kg, voir rubrique Posologie et mode d'administration).
- Une modification de la dose de NULOJIX n'est pas recommandée pour une modification du poids corporel inférieure à 10%.
- Le nombre de flacons nécessaires est égal à la dose de bélatacept en mg divisée par 250, puis arrondie au nombre entier de flacons suivant.
- Préparer chaque flacon avec 10,5 ml de solution de reconstitution.
- Le volume nécessaire de solution reconstituée (ml) est égal à la dose totale de bélatacept en mg divisée par 25.

<u>Informations pratiques pour la reconstitution des flacons</u>

En utilisant une technique d'asepsie, reconstituer chaque flacon avec 10,5 ml de l'un des solvants suivants (eau stérile pour préparation injectable, solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 5%) en utilisant la seringue jetable fournie dans la boite (nécessaire afin d'éviter la formation d'agrégats) et une aiguille 18-21 gauge. Les seringues sont graduées en unités de 0,5 ml. Par conséquent, la dose déterminée doit être arrondie au 0,5 ml le plus proche.

Retirer l'opercule amovible du flacon et essuyer le dessus du flacon à l'aide d'une lingette alcoolisée. Introduire l'aiguille de la seringue dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc. Diriger le liquide de reconstitution contre la paroi en verre du flacon et non sur le bloc de poudre lyophilisée. Retirer la seringue et l'aiguille une fois que les 10,5 ml du liquide de reconstitution ont été ajoutés au flacon.

Pour minimiser la formation de mousse, remuer et renverser doucement le flacon pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. Ne pas secouer. Bien que de la mousse puisse rester à la surface de la solution reconstituée, un excédent suffisant de bélatacept est contenu dans chaque flacon afin de compenser les pertes lors du retrait. Ainsi, 10 ml d'une solution de bélatacept 25 mg/ml peuvent être retirés de chaque flacon.

La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser en cas de présence de particules opaques, de jaunissement ou de corps

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

étrangers. Il est recommandé de transférer immédiatement la solution reconstituée du flacon à la poche ou au flacon de perfusion.

Informations pratiques pour la préparation de la solution pour perfusion

Après la reconstitution, le produit doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), ou dans une solution injectable de glucose à 5%, jusqu'à un volume total de 100 ml. A partir d'une poche ou d'un flacon de perfusion de 100 ml (normalement, un volume de perfusion de 100 ml sera approprié pour la majorité des patients et des doses, mais un volume total de perfusion allant de 50 ml à 250 ml peut être utilisé), retirer un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 5% égal au volume (ml = dose totale en mg divisée par 25) de la solution reconstituée de bélatacept nécessaire pour fournir la dose, et le jeter. Transférer lentement le volume nécessaire de la solution de bélatacept reconstituée de chaque flacon dans la poche ou le flacon de perfusion, en utilisant la même seringue jetable utilisée pour la reconstitution de la poudre lyophilisée. Mélanger doucement la poche ou le flacon de perfusion. La concentration de bélatacept dans la perfusion sera entre 2 mg et 10 mg de bélatacept par ml de solution.

Toute fraction inutilisée dans les flacons doit être immédiatement éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Administration

Quand la reconstitution et la dilution sont effectuées dans des conditions aseptiques, la perfusion de NULOJIX doit être débutée immédiatement ou doit être administrée dans les 24 heures suivant la reconstitution de la poudre lyophilisée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) sur une période allant jusqu'à 24 heures. Ne pas congeler. Au cours de ces 24 heures, le produit pourra être conservé en dessous de 25 °C durant 4 heures au maximum. La perfusion doit être administrée dans les 24 heures suivant la reconstitution de la poudre. Avant l'administration, la solution pour perfusion doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules étrangères ou un jaunissement. Jeter la solution si des particules étrangères ou un jaunissement sont observés. La perfusion complètement diluée doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm). Après administration, il est recommandé de rincer la ligne intraveineuse avec le liquide de perfusion afin d'assurer l'administration de la dose complète.
Ne pas conserver de fraction de solution pour perfusion inutilisée en vue d'une réutilisation.

NULOJIX ne doit pas être perfusé de manière concomitante dans la même voie intraveineuse avec d'autres traitements. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été réalisée pour évaluer la coadministration de NULOJIX avec d'autres traitements.

Elimination

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

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. La première administration doit être faite en milieu hospitalier.

AMM

EU/1/11/694/001 ; CIP 34009**58041570** - Nulojix 250mg, Poudre pour solution à diluer pour perfusion - Boîte de 1 flacon + 1 seringue.

Prise en charge dans les indications :

NULOJIX®, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale dans la prise en charge des patients non immunisés avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr.

- ~~I~~nscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics ;
- Inscrit sur la liste dite « rétrocession » prévue à l'article L. 5126-6 du code de la santé publique et prise en charge par l'assurance maladie conformément à l'article L. 162-17, deuxième alinéa, du code de la sécurité sociale ;
- Inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

NULOJIX®, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux en conversion à partir d'un traitement incluant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) au moins 6 mois après la transplantation.

- ~~I~~nscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics ;
- Inscrit sur la liste dite « rétrocession » prévue à l'article L. 5126-6 du code de la santé publique et prise en charge par l'assurance maladie conformément à l'article L. 162-17, deuxième alinéa, du code de la sécurité sociale.

Prix et tarifs :

Prix de cession (HT) par UCD : 285,622 € (UCD 34008 937 360 7 4 : flacon de poudre 250 mg + 1 seringue).

Titulaire de l'AMM : Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irlande

Exploitant :

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. BP 325
92506 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médicale et pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Février 2023/V4

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/.

Afin de gérer ses échanges et relations professionnelles et de s'assurer que la communication délivrée auprès de l'ensemble de ses partenaires de santé est la plus adaptée, Bristol-Myers Squibb SAS utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. En application du Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 du 27 avril 2016 et de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, chaque membre des professions de santé dispose, à tout moment et dans certaines conditions, d'un droit d'accès à ses données ainsi que le droit de se les faire communiquer ou d'en demander la portabilité, d'un droit d'opposition et de limitation du traitement, et de demander à ce que ses données soient rectifiées, complétées et/ou effacées. Afin d'exercer vos droits ou pour toute question relative à la protection de vos données, veuillez contacter le Délégué à la Protection des Données de Bristol-Myers Squibb à l'adresse suivante : EUDPO@BMS.com

CE DOCUMENT NE PEUT EN AUCUN CAS ETRE DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS