

## **Annexe:**

### **Modifications du RCP de NULOJIX (250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion)**

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

**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 bélatcept doit être mise en œuvre avec précaution, en particulier chez les patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA (Antigènes des Leucocytes Humains) (voir rubriques 4.4 et 5.1).**

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Utilisation en association à d'autres agents immunosuppresseurs

Dans les études cliniques, le bélatcept 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 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 bélatcept n'a pas été étudié chez les patients avec PRA >30% (voir rubrique 4.2).

**Décroissance des corticoïdes :** la décroissance des corticoïdes chez les patients recevant du bélatcept 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 bélatcept 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 4.2 et 5.1).

Pour les patients chez qui le bélatcept doit être remplacé par un autre immunosuppresseur, les médecins doivent savoir que la demi-vie du bélatcept est de 8-10 jours, afin d'éviter une sous- ou sur-immunosuppression après l'arrêt du bélatcept.

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

*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'étude 1 a exclu (1) les patients bénéficiant d'une première transplantation dont le PRA était  $\geq 50\%$ , (2) les patients bénéficiant d'une retransplantation dont le PRA était  $\geq 30\%$ , (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 bélatcept MI, 226 bélatcept LI et 221 ciclosporine. **L'âge médian était de 45 ans; 3% étaient retransplantés; 58% des organes étaient issus de donneur vivant; 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  $\geq$ 10%; et 41% avaient 4 à 6 incompatibilités HLA.**

**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 bélatcept 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  $\geq$  60 ans ; (2) âge du donneur  $\geq$  50 ans et autres comorbidités du donneur ( $\geq$  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  $\geq$  24 heures. **L'Étude 2 a exclu les receveurs avec un PRA  $\geq$ 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 bélatcept MI, 175 bélatcept LI et 184 ciclosporine. **L'âge médian était de 58 ans; 67% de la population était des hommes ; 75% des patients étaient de race blanche, 13% de race noire/afro-américaine, 12% de race relevant d'autres catégories; 3% avaient un PRA  $\geq$ 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 bélatcept étaient de 21 mg, 13 mg et 10 mg aux mois 1, 3 et 6 respectivement.**