



G0504305 / FR (SPC)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Grafalon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**GRAFALON 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Immunoglobuline de lapin anti-lymphocytes T humains..... 20 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

GRAFALON est utilisé en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les indications suivantes :

- Prophylaxie du rejet aigüe après transplantation allogénique d'organe solide.

GRAFALON est indiqué en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs (par ex. glucocorticoïdes, antagonistes de la purine, inhibiteurs de la calcineurine ou inhibiteurs mTOR).

- Traitement du rejet résistant aux corticoïdes après transplantation allogénique d'organe solide

si l'effet thérapeutique du traitement par la méthyl-prednisolone se révèle insuffisant.

- Conditionnement avant la transplantation de CSH (Cellules Souches Hématopoïétiques).

Prévention de la maladie du greffon contre l'hôte après greffe allogénique de CSH. Ce médicament est indiqué notamment dans la greffe de cellules souches de donneurs volontaires non apparentés en association avec les traitements standards pour le traitement des troubles hématologiques malins.

4.2. Posologie et mode d'administration

GRAFALON doit être prescrit exclusivement par un médecin expérimenté dans le domaine de l'utilisation des traitements immunodépresseurs. Le traitement doit être initié et suivi exclusivement par des médecins qualifiés.





Posologie

La dose de GRAFALON dépend de l'indication et elle est déterminée en fonction du poids du corporel.

Prophylaxie du rejet chez les patients subissant une transplantation allogénique d'organe solide :

Traitement standard

La dose est de 2 à 5 mg/kg/jour de GRAFALON, les posologies les plus courantes allant de 3 à 4 mg/kg/jour. La durée d'administration varie en fonction de l'état du patient, du schéma de traitement et des médicaments concomitants, entre 5 et 21 jours, commençant le jour de la transplantation immédiatement après l'intervention.

Traitement du rejet résistant aux corticoïdes, après transplantation allogénique d'organe solide :

La dose standard est 3 à 5 mg/kg/jour de GRAFALON. Les posologies les plus fréquemment utilisées sont de 3 à 4 mg/kg/jour. La durée d'administration dépend de l'état de l'organe greffé et du schéma de traitement. Cette durée varie de 5 à 14 jours, selon le rétablissement fonctionnel du greffon, commençant le jour de l'échec du traitement par les stéroïdes.

Conditionnement avant la transplantation de cellules souches

GRAFALON dans le cadre d'un conditionnement myéloablatif pour une allogreffe de CSH :

La dose standard est de 10 à 30 mg/kg/jour de GRAFALON administrée généralement du jour -3 au jour -1, avant la transplantation de cellules souches.

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les informations disponibles indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser chez les patients pédiatriques une posologie différente de celle des adultes.

Patients âgés

Même si les expériences chez les personnes âgées (≥ 65 ans) sont limitées, il n'y a pas de preuve permettant de conclure qu'un ajustement de la posologie pour ce groupe d'âge est nécessaire.

Mode d'administration

Voie intraveineuse (après dilution)

GRAFALON est une solution concentrée hypotonique à perfuser de pH $3,7 \pm 0,3$. Elle n'est pas prévue pour une injection directe. Elle doit être diluée dans une solution chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant l'administration intraveineuse au patient.

Un rapport de dilution de 1:7 est recommandé (pour 1 ml de GRAFALON, il convient d'ajouter 6 ml de solution de chlorure de sodium) pour garantir l'osmolalité requise. Des dilutions





supérieures, et en l'occurrence, un pH plus élevé de la solution de perfusion peut entraîner la formation de particules. Il ne faut pas utiliser des solutions contenant des particules visibles.

Elle doit être perfusée par voie intraveineuse pendant une durée d'au moins 4 heures (traitement standard), en cas d'administration préopératoire, la durée de la perfusion a généralement été de 0,5 à 2 heures. Pour une greffe de cellules souches, la durée de perfusion recommandée est de 4 à 12 heures.

Au cours de traitement, une surveillance étroite du patient doit être assurée, afin de déterminer d'éventuels symptômes d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie. La première administration doit être perfusée à une vitesse réduite, pendant les 30 premières minutes au moins. En l'absence de signes de réactions anaphylactiques, la vitesse de perfusion peut être augmentée à la vitesse normale. En cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, le médecin responsable doit être prêt à traiter rapidement une complication de ce type et un traitement médical standard doit être mis en œuvre.

En cas d'administration périphérique, il convient de choisir une veine périphérique à haut débit. Il est recommandé d'administrer de la méthylprednisolone et/ou des antihistaminiques avant la perfusion afin d'améliorer la tolérance systémique et locale. Le site d'injection doit répondre à des conditions d'hygiène strictes; il faut envisager de diminuer la vitesse de perfusion, voire de changer de site d'administration le cas échéant.

L'héparine sodique ne doit pas être ajoutée à la solution pour perfusion de GRAFALON ni administrée par la même voie, voir la rubrique 6.2.

4.3. Contre-indications

GRAFALON est contre-indiqué :

Chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Chez les patients présentant des infections bactériennes, virales ou mycosiques ou parasitaires, non contrôlées thérapeutiquement.

Chez les patients greffés présentant une thrombopénie marquée avec moins de 50 000 plaquettes/ μ l, en raison d'une éventuelle aggravation de la thrombopénie et du risque accru d'hémorragie qui en résulterait.

Chez les patients atteints de tumeurs malignes, sauf dans les cas où une greffe de cellules souches est effectuée dans le cadre du traitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant de GRAFALON doivent être pris en charge dans des sites équipés et dotés de ressources de laboratoire et médicales appropriées, afin de dispenser un traitement d'urgence en cas de nécessité. Le traitement doit être administré et suivi sous contrôle médical qualifié.





Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées dans le cadre de l'administration de GRAFALON.

Avant la première administration, il est recommandé de vérifier si le patient présente, à l'anamnèse, une prédisposition allergique en particulier aux protéines de lapin.

En cas de réexposition sous la forme de la poursuite d'un traitement par GRAFALON ou par des préparations d'immunoglobulines de lapin d'autres fabricants, le risque de développer une réaction anaphylactique est accru, en raison d'une sensibilisation possible lors du traitement précédent.

Thrombocytopénie sévère

Le traitement doit être interrompu ou arrêté chez les patients greffés développant une thrombocytopénie sévère (moins de 50 000 plaquettes/ μ l), étant donné que GRAFALON peut majorer la thrombocytopénie et accroître ainsi le risque d'hémorragie. Le personnel chargé de la surveillance clinique doit prendre des mesures appropriées pour un traitement d'urgence.

Troubles hépatiques

GRAFALON doit être administré avec une attention particulière chez les patients ayant une maladie hépatique, car les troubles préexistants de la coagulation peuvent s'aggraver. Il est recommandé de surveiller étroitement les thrombocytes et les paramètres de coagulation.

Troubles cardiovasculaires

GRAFALON doit être administré avec une attention particulière chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires connus ou suspectés. Chez les patients présentant une hypotension ou une décompensation cardiaque avec symptômes orthostatiques (par ex., perte de connaissance, faiblesses, vomissements, nausées), un ralentissement/une interruption de la perfusion doivent être envisagés.

Infections

Le traitement immunodépresseur augmente les risques d'infection en général. Les patients traités par GRAFALON présentent un risque accru d'apparition d'infections bactériennes, virales, mycosiques et/ou parasitaires. Une surveillance adéquate et des mesures thérapeutiques sont à prévoir. Chez les patients devant recevoir une greffe de cellules souches, un contrôle du statut sérologique CMV et EBV et un traitement préemptif adéquat sont recommandés.

Vaccination

Pendant le traitement, les patients doivent être informés que les vaccins non vivants peuvent être moins efficaces. L'utilisation de vaccins à virus vivant atténué est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés.





Mise en garde concernant les agents transmissibles

Les mesures standard visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés en utilisant des composants d'origine humaine comprennent la sélection des donneurs, les tests relatifs à des marqueurs spécifiques d'infection réalisés sur chaque don individuel et l'inclusion d'étapes de fabrication destinées à éliminer ou inactiver les virus.

Malgré ces précautions, l'éventualité de la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue, lors de l'administration de médicaments produits en utilisant des composants d'origine humaine. Ceci est également valable pour les virus et autres agents pathogènes nouvellement apparus ou encore inconnus.

Les mesures prises pour GRAFALON sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) et vis-à-vis des virus non enveloppés que sont le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.

Traçabilité

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Médicaments immunodépresseurs

Des traitements immunodépresseurs concomitants sont couramment administrés en complément de GRAFALON. Aucune interaction directe n'a été observée entre GRAFALON et les corticostéroïdes, les antipyrétiques, les inhibiteurs de la calcineurine ou les inhibiteurs de mTOR. L'administration concomitante de ces médicaments peut toutefois augmenter les risques d'infection, de thrombocytopénie et d'anémie. Par conséquent, les patients recevant des associations thérapeutiques d'immunodépresseurs doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et un ajustement adéquat des posologies est recommandé.

Vaccination

L'utilisation de vaccins à virus vivant atténué est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés. La réponse des anticorps aux autres vaccins peut s'en trouver affaiblie (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune donnée chez l'animal n'est disponible. Les données cliniques concernant la femme enceinte ou allaitante ne sont pas disponibles.

Grossesse

Le risque potentiel pour le fœtus n'est pas connu. Le médicament ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.





Allaitement

Les immunoglobulines humaines sont au minimum susceptibles de franchir la barrière placentaire ou d'être excrétées dans le lait maternel humain. Par conséquent, la décision de traiter une femme enceinte ou allaitante doit être prise par le médecin traitant sur la base de l'évaluation des bénéfices/risques.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

GRAFALON est une immunoglobuline dotée de propriétés immunodépressives. Les effets indésirables bien connus liés à cette classe de médicaments sont notamment les symptômes liés à la libération de cytokines, les réactions d'hypersensibilité telles que l'anaphylaxie et d'autres phénomènes allergiques, la sensibilité accrue aux infections et l'apparition de tumeurs malignes.

La nature et la fréquence des réactions indésirables décrites dans cette rubrique ont été examinées dans le cadre d'une analyse de sécurité combinée sur la base de 6 essais cliniques portant sur 242 patients traités en prévention d'un rejet lors d'une greffe de rein (136 patients) et en conditionnement avant une allogreffe de cellules souches (106 patients). 94 % des patients examinés ont connu au moins une réaction indésirable. Le schéma des effets indésirables rapporté reflète en partie des complications courantes, survenant de manière typique après les interventions respectives : transplantation rénale (infection des voies urinaires, insuffisance rénale) et allogreffe de cellules souches (pancytopenie, inflammation des muqueuses).

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables signalées avec GRAFALON par fréquence et classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante :

très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.





Liste des effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection par le CMV*, infection urinaire*
Fréquent	sepsie bactérienne**, pneumonie**, pyélonéphrite*, infection par l'herpès, grippe, candidose buccale, bronchite, rhinite, sinusite, rhinopharyngite, infection cutanée
Peu fréquent	infection sur le site du cathéter, infection par le virus d'Epstein-Barr, infection gastro-intestinale, érysipèle, infection de la plaie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquent	trouble lymphoprolifératif*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	anémie
Fréquent	pancytopenie**, thrombocytopénie, leucopénie
Peu fréquent	Polyglobulie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	choc anaphylactique**, réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperlipidémie
Peu fréquent	rétenion hydrique, hypercholestérolémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	céphalées, tremblements
Fréquent	Paresthésie
Affections oculaires	
Fréquent	Photophobie
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Très fréquent	bouffées vasomotrices
Fréquent	hypotension*, maladie veino-occlusive, hypertension
Peu fréquent	choc**, lymphocèle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Fréquent	toux, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	vomissements, nausées, diarrhée, douleur abdominale
Fréquent	Stomatite
Peu fréquent	œsophagite par reflux gastro-œsophagien, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	érythème, prurit, éruption cutanée
Peu fréquent	Toxidermie





Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	myalgie, arthralgie, dorsalgie, raideur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	nécrose tubulaire rénale*, hématurie
Peu fréquent	insuffisance rénale**, nécrose rénale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	pyrexie**, frissons
Fréquent	asthénie, douleur thoracique, hyperthermie, inflammation de la muqueuse, œdème périphérique
Peu fréquent	Œdème
Investigations	
Fréquent	élévation de la créatinine sanguine*, positivité à l'antigène du cytomégalo virus, élévation de la protéine C réactive
Peu fréquent	élévation des enzymes hépatiques

* réaction grave

** réaction grave, observée dans des cas isolés, avec issue fatale

Description des effets indésirables sélectionnés

Symptômes liés à la libération des cytokines

Ces réactions surviennent en raison de la libération des cytokines et se manifestent notamment par une fièvre, des frissons, des céphalées, des nausées, des vomissements, une tachycardie et des modifications de la circulation. Ces réactions peuvent être réunies sous l'appellation clinique de syndrome de libération de cytokines. Elles sont fréquemment observées pendant ou après l'administration de GRAFALON. Les symptômes peuvent généralement être pris en charge convenablement. Il est possible d'administrer un traitement prophylactique afin d'atténuer ces symptômes.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions de type bouffées vasomotrices, éruption cutanée, érythème, œdème, dyspnée avec ou sans bronchospasme, et toux sont fréquemment observées pendant et après l'administration. Ces réactions répondent généralement bien au traitement. L'administration d'un traitement prophylactique approprié peut permettre d'atténuer ces symptômes. En cas d'anaphylaxie ou de choc anaphylactique, la perfusion doit être immédiatement arrêtée. La maladie du sérum, observée lorsque GRAFALON est été administré de façon prolongée et à dose plus faible, est rarement sévère et répond généralement bien au traitement symptomatique.

Modifications hématologiques

Des modifications transitoires de la numération des thrombocytes et des leucocytes, décrites par ailleurs comme des thrombocytopénies et des leucopénies, sont fréquemment observées après l'administration de GRAFALON. Une anémie est très fréquemment observée après l'administration de GRAFALON.





Infections

Les patients recevant des traitements immunodépresseurs présentent une sensibilité accrue aux infections. Pendant la première année suivant la greffe d'organe solide, la majorité des patients ayant reçu GRAFALON ont développé des infections d'origine bactérienne, virale ou mycosique. L'infection urinaire est une infection bactérienne très fréquente. Les infections virales sont très fréquemment causées par le CMV. Les infections signalées fréquemment sont notamment les septicémies bactériennes, les pneumonies bactériennes, les pyélonéphrites, les infections virales herpétiques et les candidoses buccales. Les infections par le VEB, la pneumonie à CMV et la gastroentérite à CMV sont des infections virales peu fréquentes. La candidose systémique est une infection fongique peu fréquente. La majorité des infections peuvent généralement être prises en charge par un traitement. Des cas isolés d'infections mettant en jeu le pronostic vital, voire fatales, ont été signalés. Une surveillance appropriée et un traitement prophylactique peuvent permettre de réduire le taux d'infection.

Tumeurs malignes

L'incidence des tumeurs malignes apparaissant suite au traitement par GRAFALON est généralement faible dans les études et publications, et comparable à l'incidence constatée avec les autres médicaments immunodépresseurs. Un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation a été signalé uniquement chez des patients ayant subi une allogreffe de cellules souches (1,7 %).

Hémolyse

De rares cas (moins de 1 patient sur 1 000) d'hémolyse ont été signalés en lien avec l'administration de GRAFALON et quelques cas isolés ont été fatals.

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont limitées. Les informations disponibles indiquent que le profil de sécurité de GRAFALON chez les patients pédiatriques n'est pas fondamentalement différent de celui observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de recourir immédiatement à un traitement par des antiviraux, des antismyotiques et des antibiotiques à large spectre. Le traitement par GRAFALON doit être interrompu et les autres traitements immunodépresseurs concomitants doivent être ajustés en fonction de l'hémogramme (en particulier, les leucocytes et les lymphocytes). La





numération plaquettaire doit être étroitement surveillée et un traitement de substitution doit être instauré si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : IMMUNOSUPPRESSEUR SELECTIF,
code ATC : L04AA04.

GRAFALON est une immunoglobuline polyclonale anti-lymphocyte T humain, obtenue à partir du sérum de lapins préalablement immunisés avec des cellules Jurkat, une lignée de cellules lymphoblastoïdes. L'expression des marqueurs des lymphocytes T sur les cellules Jurkat correspond aux effets de GRAFALON sur les lymphocytes. Il a été constaté que GRAFALON contient des anticorps dirigés contre d'autres antigènes de surface des cellules Jurkat.

L'analyse de sous-groupes de lymphocytes chez les patients ayant reçu GRAFALON a montré une diminution des sous-groupes de lymphocytes portant des protéines de surface, qui sont exprimées par la lignée cellulaire Jurkat.

GRAFALON est cytotoxique contre les lymphocytes humains. Les données montrent que les lymphocytes activés sont plus sensibles.

GRAFALON n'a pas activé les cellules T (via CD3) ou les lymphocytes, mais a inhibé l'activation des cellules T par un anticorps anti-CD3.

GRAFALON a réduit la migration des cellules de mélanome humain en se liant aux molécules d'adhésion.

Les propriétés anti-adhésives (activité anti-LFA 1 et anti-ICAM 1) pourraient expliquer pourquoi l'addition de GRAFALON a diminué la résistance vasculaire des vaisseaux rénaux, et a réduit la rétention des lymphocytes dans le rein, lorsque les reins de porc ont été perfusés avec des lymphocytes humains incubés avec ou sans GRAFALON.

GRAFALON a prolongé la survie après une greffe cutanée chez le singe rhésus. L'immunosuppression a été évidente dans ce modèle et une leucopénie et lymphopénie ont été observées. Chez le singe cynomolgus, GRAFALON a eu un effet bénéfique sur l'ischémie/la lésion de re-perfusion en inhibant l'adhésion des lymphocytes et des neutrophiles.

Chez les patients ayant subi une transplantation rénale et suivant un traitement standard, les numérations leucocytaires et plaquettaires ont diminué, puis se sont normalisées dans les 10 jours suivant la transplantation. Les numérations des lymphocytes et des sous-populations lymphocytaires ont également diminué de façon significative. Une diminution des taux de CD2, CD3, CD4 et CD8 a également été observée. Un retour aux valeurs normales a été observé pour CD8, mais non pour CD2, CD3 et CD4 dans les 20 premiers jours après l'opération.





L'effet du traitement standard par GRAFALON sur les sous-populations de lymphocytes et une inversion persistante du ratio CD4/CD8 pendant une durée allant jusqu'à 66 mois a été rapportée chez les patients après transplantation rénale.

Après une seule dose élevée de 9 mg/kg de GRAFALON, le TNF- α et IL-10 ont augmenté, tandis que IL-12p40 a légèrement diminué et IL-12p70 n'était pas stimulée.

Étude portant sur la greffe de cellules souches

Les résultats d'une étude de suivi sur deux ans des greffes de cellules souches avec donneur compatible non apparenté ont montré que l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVHDA), de la GVHD chronique (GVHDc) et de la mortalité due à la GVHD diminuait chez les patients ayant reçu GRAFALON en complément de la prophylaxie standard de la GVHD.

Méthodes :

Il s'agissait d'une étude prospective, ouverte, multicentrique menée dans 10 pays comptant 31 centres dans toute l'Europe. 202 patients adultes présentant une hémopathie maligne ont été randomisés de manière centrale dans différents groupes de traitement afin de recevoir de la cyclosporine et du méthotrexate avec ou sans GRAFALON en complément. Ils ont reçu 20 mg/kg de GRAFALON à J-3, J-2 et J -1 avant la greffe de cellules souches. Au total, 201 patients ayant subi une greffe de sang périphérique (n = 164; 82 %) ou de moelle osseuse (n = 37; 18 %) d'un donneur non apparenté après conditionnement myéloablatif ont été inclus dans les données analysées en fonction du traitement défini lors de la randomisation (GRAFALON n = 103, groupe témoin = 98). Le principal critère d'évaluation était l'échec thérapeutique précoce : une GVHDA sévère de grade III ou IV ou le décès dans les 100 jours suivant la greffe.

Résultats :

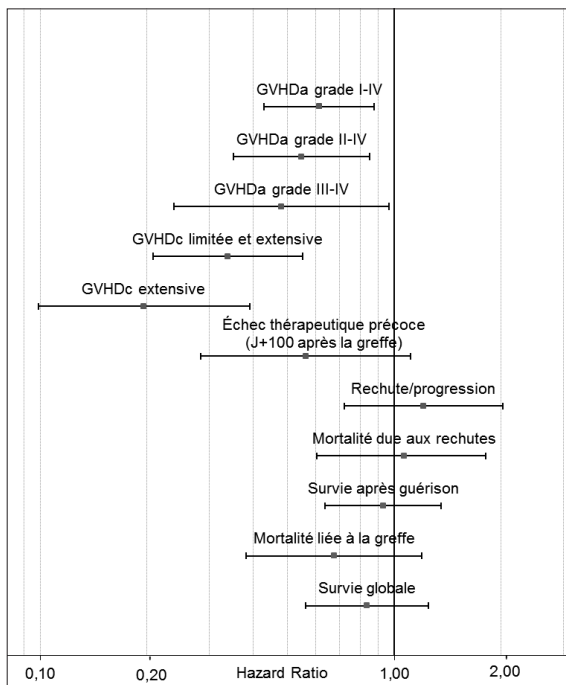
L'ajout de GRAFALON à la prophylaxie standard de la GVHD a fait baisser l'incidence de toutes les formes de GVHD : GVHDA (grades de sévérité I-IV, II-IV et III-IV) et GVHDc (formes limitée et extensive). Aucune différence n'a été constatée entre les groupes de traitement en termes de rechute, de mortalité hors rechute et de survie globale.

Critère d'évaluation principal : l'incidence de l'échec thérapeutique précoce était de 21,4 %, contre 34,7 % dans le groupe témoin (risque relatif corrigé de 0,56; IC [0,28 - 1,11]; p = 0,0983). L'incidence cumulée de la GVHDA de grade III ou IV était de 11,7 % dans le groupe traité par GRAFALON contre 25,5 % dans le groupe témoin (risque relatif corrigé [RR] 0,48; IC [0,24 - 0,96]; p = 0,0392). L'incidence cumulée de la GVHDA de grade II à IV était de 33,0 % dans le groupe traité par GRAFALON contre 52,0 % dans le groupe témoin (RR corrigé 0,55; IC [0,35 - 0,85]; p = 0,0077).

L'incidence cumulée à deux ans de GVHD chronique extensive était de 12,2 % contre 45,0 % (RR corrigé 0,196; IC [0,10 - 0,39]; p < 0,0001).



Figure 1 : Risque relatif du traitement par GRAFALON par rapport au groupe témoin pour les critères d'efficacité primaires et secondaires corrigé en fonction de la source des cellules souches et du statut de la maladie (estimation ponctuelle et IC à 95 %)



Population pédiatrique

De multiples rapports ont été publiés concernant l'utilisation de GRAFALON chez les enfants. Ces rapports reflètent la vaste expérience clinique acquise avec ce produit chez les patients pédiatriques et suggèrent que les profils de sécurité et d'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques ne sont pas fondamentalement différents de ceux observés chez les adultes.



Cependant, il n'existe pas de consensus clair quant à la posologie à utiliser chez les patients pédiatriques. Comme chez l'adulte, la posologie à utiliser chez l'enfant dépend de l'indication, du protocole d'administration et des autres agents immunosuppresseurs associés. Cela devra être pris en compte par les médecins au moment de décider de la posologie appropriée chez les patients pédiatriques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

GRAFALON est administré par voie intraveineuse et est donc biodisponible à 100 %. GRAFALON subit le métabolisme des protéines comme toute autres macroprotéine.

La demi-vie de GRAFALON est approximativement de 14 jours (étudiée avec une posologie de 4 mg/kg/j pendant 7 jours) et varie de 4 à 45 jours, en fonction de la dose et de la durée d'administration.

Les analyses de la littérature ont montré que les anticorps spécifiques des cellules T sont éliminés plus rapidement que les IgG de lapin totales.

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues à partir des rubriques toxicocinétiques des études de toxicologie. GRAFALON est absorbé rapidement et éliminé lentement. L'exposition systémique a été proportionnelle à tous les niveaux de dose, a augmenté dans le cas d'une administration répétée, sans différence entre les sexes. Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée avec la prednisolone.

5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicologie non clinique, GRAFALON a été étudié à dose unique chez des lapins, des singes Cynomolgus et des singes Rhésus, ainsi qu'en administration répétée chez des singes Rhésus. GRAFALON a été bien toléré. Certains des effets observés sont dus à l'activité pharmacodynamique spécifique de GRAFALON, laquelle entraîne une immunodépression et une réduction marquée de la numération lymphocytaire, en particulier des lymphocytes T. À dose élevée (250 à 300 mg/kg), des réactions anaphylactiques ont été observées chez des singes Rhésus. L'administration concomitante de prednisolone a réduit la toxicité de GRAFALON. Aucune maladie du sérum n'a été notée et une amélioration marquée des signes cliniques a été obtenue par comparaison avec GRAFALON utilisé seul.

Aucun effet sur le SNC ou sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire n'a été constaté lors d'une étude de pharmacologie de sécurité menée chez le chat.

Aucune génotoxicité, aucune irritation locale et aucun anticorps anti-membrane basale glomérulaire n'ont été observés. La cancérogenèse et la toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont pas été étudiées.





6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté, acide phosphorique concentré et eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

GRAFALON ne doit pas être diluée avec une solution glucosée, du sang, des dérivés sanguins et des solutions contenant des lipides ou de l'héparine.

Le prélèvement de Grafalon dans les flacons et la préparation de la solution pour perfusion ne doivent pas être effectués avec des seringues siliconées.

6.3. Durée de conservation

3 ans

La stabilité chimique et physique de la solution diluée prête à l'emploi a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante. Pour des raisons microbiologiques, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions de conservation jusqu'à l'utilisation de la solution.

Aucun prélèvement multiple n'est prévu.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre + 2 °C à + 8 °C (au réfrigérateur) dans un endroit sec et à l'abri de la lumière.

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

Pour connaître les instructions de préparation et d'administration du médicament, voir rubrique 4.2.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml de solution en flacon (verre) muni bouchon en caoutchouc. Boîte de 1.

2 ml de solution en flacon (verre) muni bouchon en caoutchouc. Boîte de 10.

5 ml de solution en flacon (verre) muni bouchon en caoutchouc. Boîte de 1.

5 ml de solution en flacon (verre) muni bouchon en caoutchouc. Boîte de 10.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

NEOVII BIOTECH GMBH

AM HAAG 6 - 7

82166 GRÄFELFING

ALLEMAGNE





8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 560 884 1 6 : 2 ml de solution en flacon (verre) muni bouchon en caoutchouc
- boîte de 1.
- 34009 560 885 8 4 : 2 ml de solution en flacon (verre) muni bouchon en caoutchouc
- boîte de 10.
- 34009 560 886 4 5 : 5 ml de solution en flacon (verre) muni bouchon en caoutchouc
- boîte de 1.
- 34009 560 887 0 6 : 5 ml de solution en flacon (verre) muni bouchon en caoutchouc
- boîte de 10.

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

Date de première autorisation : 06 Mai 1998

Date de dernier renouvellement : 06 Mai 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1 Octobre 2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.





neovii

