

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ANKTIVA 400 microgrammes suspension à diluer pour suspension intravésicale

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un flacon (0,4 mL) contient 400 microgrammes de nogapendékine alfa inbakicept.

Le nogapendékine alfa inbakicept est un complexe constitué de deux nogapendékinés alfa liés à l'inbakicept, produit dans une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension à diluer pour suspension intravésicale.

Le nogapendékine alfa inbakicept est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, de pH 7,4.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

ANKTIVA en association avec le bacille de Calmette-Guérin (BCG) est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la vessie n'infiltrant pas le muscle (NMIBC) ne répondant pas au BCG avec carcinome *in situ* (CIS) avec ou sans tumeurs papillaires.

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

#### Posologie

##### Traitement d'induction

La dose recommandée d'ANKTIVA est de 400 microgrammes, administrée par voie intravésicale sous forme de mélange avec le BCG à une dose recommandée de 50 mL une fois par semaine pendant 6 semaines. Un deuxième cycle d'induction (ré-induction) peut être administré en cas de CIS +/- Ta de haut grade résiduel à la première évaluation après induction (à la semaine 12) (voir rubrique 4.4. concernant la reconsidération de la cystectomie chez les patients présentant une maladie résiduelle). Voir rubrique 5.1 pour les propriétés pharmacodynamiques.

##### Traitement d'entretien

Après le traitement d'induction par BCG et ANKTIVA, chez les patients sans maladie ou avec Ta de bas grade, la poursuite du traitement est recommandée à une dose de 400 microgrammes administrée par voie intravésicale avec le BCG une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives aux mois 4, 7, 10, 13 et 19 (pour un total de 15 doses).

La présence d'une Ta de bas grade nécessitera une procédure de résection transurétrale de la tumeur de la vessie (RTUV) avant l'instillation. Le traitement peut être retardé de jusqu'à 28 jours après une RTUV si nécessaire. Pour les patients présentant une réponse complète continue telle que définie par des résultats négatifs à la cystoscopie [avec RTUV/biopsies le cas échéant] et à la cytologie urinaire au mois 25 et ultérieurement, des instillations d'entretien d'ANKTIVA et de BCG peuvent être administrées une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives aux mois 25, 31 et 37 pour un maximum de 9 instillations supplémentaires. L'évaluation du statut de la tumeur doit être effectuée tous les 3 mois jusqu'à 24 mois. L'évaluation de la réponse continue au-delà de 24 mois est effectuée selon les normes professionnelles locales.

Il est recommandé de poursuivre le traitement tant que la maladie persiste après le dernier cycle d'induction (initiale ou, si administrée, de deuxième induction), une récurrence ou une progression de la maladie (nouveau CIS et/ou toute T1 ou stade supérieur), jusqu'à une toxicité inacceptable ou pour une durée maximale de traitement de 37 mois.

### Populations particulières

#### Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

#### Insuffisance hépatique et/ou rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale.

#### Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'ANKTIVA dans la population pédiatrique chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans dans l'indication de NMIBC CIS ne répondant pas au BCG avec ou sans tumeurs papillaires.

### Mode d'administration

Voie intravésicale.

Ne pas agiter.

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

ANKTIVA est administré dans la vessie via un cathéter (voie intravésicale) avec le BCG. Connecter directement un cathéter au contenant de la suspension ou, à l'aide d'une seringue de 50 mL associée à une aiguille/un connecteur de taille adaptée, prélever le mélange de 50 mL d'ANKTIVA et de BCG et fixer à un cathéter urinaire. Instiller le mélange dans la vessie au moyen du cathéter urinaire.

Une fois l'instillation terminée, le cathéter est retiré. Le mélange d'ANKTIVA et de BCG est gardé dans la vessie pendant 2 heures puis évacué. Les patients qui ne sont pas en mesure de retenir la suspension pendant 2 heures doivent être autorisés à l'évacuer avant, si nécessaire. L'administration ne doit pas être répétée si le patient évacue la suspension avant les 2 heures prévues.

Voir le résumé des caractéristiques du produit du BCG pour plus d'informations concernant la rétention dans la vessie et le positionnement du patient pendant l'instillation vésicale.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 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.

**Voie intravésicale uniquement. ANKTIVA ne doit PAS être administré par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intramusculaire.**

#### Infections/réactions systémiques sévères en lien avec le BCG

La possibilité d'infections systémiques sévères dues au BCG nécessitant un traitement antituberculeux doit être prise en compte avant de commencer le traitement par BCG. Voir le résumé des caractéristiques du produit du BCG spécifique utilisé.

#### Risque de progression vers un cancer de la vessie infiltrant le muscle et métastatique avec cystectomie retardée

Retarder la cystectomie chez les patients présentant un NMIBC avec CIS, avec ou sans tumeurs papillaires ne répondant au traitement par BCG, traité par ANKTIVA en association avec le BCG pourrait conduire à une évolution vers un cancer de la vessie infiltrant le muscle ou métastatique.

Sur les 100 patients évaluable présentant un CIS ne répondant pas au BCG traités par ANKTIVA en association avec le BCG dans l'étude QUILT-3.032, 10 % (n = 10 ; IC à 95 % 4,9-17,6 %) ont connu une évolution vers un cancer de la vessie infiltrant le muscle (T2 ou stade supérieur), dont 2 cas survenus pendant la période de traitement. Parmi ces 10 patients, 3 avaient atteint une réponse complète (RC) avant la progression (période de traitement de 16,1 à 108,0 semaines), tandis que 7 n'avaient pas atteint de RC (période de traitement de 5,3 à 24,1 semaines). 4 de ces 7 patients sans RC ont reçu une deuxième induction (ré-induction). Quatre patients ont connu une progression déterminée au moment de la cystectomie. Le délai médian entre l'identification d'un CIS persistant ou récurrent et la progression vers une maladie infiltrant le muscle était de 224 jours (intervalle : 0-854). Parmi tous les participants à l'étude QUILT-3.032 avec jusqu'à 63,5 mois de suivi, 5 % des participants ont évolué vers une maladie métastatique à 24 mois (aucun à 12 mois). L'évolution vers une maladie infiltrant le muscle ou métastatique a été observée chez cinq patients sur soixante-dix (5/70) qui n'avaient pas eu de ré-induction et chez cinq patients sur trente (5/30) ayant reçu une deuxième induction (ré-induction).

Chez les patients ayant reçu une ré-induction (n = 30, 30 %) le taux de RC était de 50 % (IC à 95 % : 31,3, 68,7) et la durée de la réponse complète (DoR) de 12,0 mois (IC à 95 % : 3,9, 21,5). Dans le sous-groupe de patients qui n'ont pas eu besoin de ré-induction (n = 70), le taux de RC était de 80 % (IC à 95 % : 68,7, 88,6) et la DoR était de 28,7 mois (IC à 95 % : 20,7, non atteinte).

Si les patients atteints d'un CIS et médicalement éligibles à une cystectomie n'ont pas atteint une RC (absence de maladie ou Ta de bas grade) au traitement après un cycle d'induction d'ANKTIVA en association avec le BCG à l'évaluation de la semaine 12, la cystectomie doit être reconsidérée en alternative à la ré-induction (voir rubrique 4.2.). Le risque d'évoluer vers un cancer de la vessie infiltrant le muscle ou métastatique augmente à mesure que la cystectomie est retardée en présence d'un CIS persistant.

## Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer / contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à une semaine après la dernière dose.

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du traitement chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction n'a été menée avec ANKTIVA chez l'animal ; cependant, dans des modèles murins de grossesse, la voie IL-15 augmente les cellules NK (natural killer) utérines, lesquelles produisent de l'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ). Ce phénomène perturbe la tolérance maternelle au fœtus et se traduit par une augmentation des pertes embryofœtales (voir rubrique 5.3). Ces résultats indiquent un risque potentiel. Le traitement n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique (voir rubrique 5.2) de la femme qui allaite au nogapendékine alfa inbakicept (ANKTIVA) après une administration intravésicale est négligeable (inférieure à la limite de quantification). Il n'existe pas de données sur la présence de nogapendékine alfa inbakicept (ANKTIVA) dans le lait maternel humain, ou sur les effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Le traitement peut être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du traitement sur la fertilité. Aucun effet sur la fertilité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique au nogapendékine alfa inbakicept après une administration intravésicale est inférieure à la limite de quantification.

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

Le traitement n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents relevés dans l'étude QUILT-3.032 étaient les suivants : dysurie (35 %), hématurie (35 %), pollakiurie (32 %), infection des voies urinaires (24 %), impériosité mictionnelle (22 %), fatigue (20 %), frissons (13 %), douleur musculosquelettique (11 %) et pyrexie (10 %). Les fréquences d'effets indésirables présentées peuvent ne pas être attribuables entièrement au seul médicament, mais inclure des contributions de la maladie sous-jacente ou des autres médicaments utilisés en association.

Plus d'un patient a connu les effets indésirables de grade  $\geq 3$  suivants : infection des voies urinaires (4 patients, 2 %), bactériémie (2 patients, 1 %), sepsis (2 patients, 1 %), hématurie (5 patients, 3 %), douleur musculosquelettique (2 patients, 1 %) et myalgie (2 patients, 1 %).

Plus d'un patient a connu les effets indésirables graves suivants : infection des voies urinaires (3 patients, 2 %), bactériémie (2 patients, 1 %), hématurie (5 patients, 3 %).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 liste les effets indésirables observés lors d'une étude clinique (n = 180) dans laquelle ANKTIVA associé au BCG a été administré à des sujets (âgés de 46 à 93 ans).

La fréquence des effets indésirables a été déterminée sur la base des critères suivants : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont rangés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA et par fréquence.

**Tableau 1 : Effets indésirables observés avec ANKTIVA combiné au BCG**

| Classe de systèmes d'organes                           | Fréquence     | Effet indésirable                                                                          |
|--------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                             | Très fréquent | Infection des voies urinaires                                                              |
|                                                        | Fréquent      | Cystite,<br>Bactériurie <sup>a</sup> ,<br>Bactériémie,<br>Sepsis                           |
| Affections hématologiques et du système lymphatique    | Fréquent      | Anémie <sup>b</sup> ,<br>Leucocytose,<br>Lymphadénopathie                                  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition             | Fréquent      | Appétit diminué,<br>Déshydratation                                                         |
| Affections du système nerveux                          | Fréquent      | Sensation vertigineuse,<br>Céphalée                                                        |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent      | Dyspnée                                                                                    |
| Affections gastro-intestinales                         | Fréquent      | Diarrhée,<br>Nausée,<br>Douleur abdominale <sup>c</sup> ,<br>Constipation,<br>Vomissements |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané          | Fréquent      | Sueurs nocturnes,<br>Prurit,<br>Rash                                                       |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | Très fréquent | Douleur musculosquelettique <sup>d</sup>                                                   |
|                                                        | Fréquent      | Myalgie <sup>c</sup> ,                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               | Arthralgie,<br>Faiblesse musculaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Peu fréquent  | Arthrite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Affections du rein et des voies urinaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Très fréquent | Hématurie <sup>f</sup> ,<br>Dysurie,<br>Pollakiurie,<br>Impériosité mictionnelle                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fréquent      | Spasme vésical,<br>Cystite non infectieuse,<br>Nycturie,<br>Incontinence urinaire,<br>Douleur des voies urinaires <sup>g</sup> ,<br>Rétention urinaire,<br>Vessie douloureuse <sup>h</sup> ,<br>Incontinence par impériosité,<br>Symptômes des voies urinaires basses,<br>Délai à la miction,<br>Débit d'urine diminué,<br>Leucocyturie <sup>i</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Peu fréquent  | Anormalité de l'urine,<br>Polyurie,<br>Débit de filtration glomérulaire diminué,<br>Urée sanguine augmentée                                                                                                                                                                                                                                          |
| Affections des organes de reproduction et du sein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Fréquent      | Douleur génitale <sup>j</sup> ,<br>Prostatite,<br>Hypertrophie bénigne de la prostate                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Peu fréquent  | Écoulement pénien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Très fréquent | Fatigue,<br>Frissons,<br>Fièvre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fréquent      | Syndrome grippal,<br>Douleur thoracique                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Peu fréquent  | Douleur au site d'instillation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Investigations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Fréquent      | Créatinine sanguine augmentée,<br>Cellules cancéreuses présentes dans l'urine                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <sup>a</sup> comprend bactériurie, bactériurie asymptomatique et test bactérien positif<br><sup>b</sup> comprend anémie et anémie macrocytaire<br><sup>c</sup> comprend douleur abdominale, douleur abdominale basse et douleur suprapubienne<br><sup>d</sup> comprend douleur musculosquelettique, dorsalgie, douleur du flanc et extrémités douloureuses<br><sup>e</sup> comprend myalgie et douleurs<br><sup>f</sup> comprend hématurie, cystite hémorragique et présence de sang dans l'urine<br><sup>g</sup> comprend douleur des voies urinaires et gêne des voies urinaires<br><sup>h</sup> comprend vessie douloureuse, gêne de la vessie et irritation vésicale<br><sup>i</sup> comprend leucocyturie et présence de globules blancs dans l'urine<br><sup>j</sup> comprend douleur du pénis, sensation de brûlure pénienne, sensation de brûlure vulvovaginale |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

#### Effets indésirables d'origine immunologique

Étant donné le mécanisme activateur de l'immunité du nogapendékine alfa inbakicept, des toxicités d'origine immunologique ne peuvent être exclues, bien que l'exposition systémique après une administration intravésicale soit inférieure à la limite de quantification.

## 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 – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucune donnée indiquant qu'un surdosage peut conduire à tout autre symptôme que les effets indésirables précédemment décrits. En cas de surdosage, surveiller étroitement l'apparition de tout signe ou symptôme d'effets indésirables et, si nécessaire, instaurer un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : interleukines, Code ATC : L03AC03

#### Mécanisme d'action

Le nogapendékine alfa inbakicept est un agoniste du récepteur IL-15. Le signal IL-15 est transmis via un récepteur hétérotrimérique composé de la sous-unité de la chaîne gamma commune ( $\gamma_c$ ), de la sous-unité de la chaîne bêta ( $\beta_c$ ) et de la sous-unité alpha spécifique à l'IL-15, le récepteur  $\alpha$  de l'IL-15. L'IL-15 est trans-présentée par le récepteur  $\alpha$  de l'IL-15 au récepteur commun IL-2/IL-15 ( $\beta_c$  et  $\gamma_c$ ) à la surface des cellules T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> et des cellules NK.

La liaison du nogapendékine alfa inbakicept à son récepteur entraîne la prolifération et l'activation des cellules NK, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> et des cellules T mémoires sans prolifération des cellules Treg immunosuppressives.

#### Effets pharmacodynamiques

##### Immunogénicité

Dans la phase 2b de l'étude QUILT-2.005, 5 % des sujets ont présenté des anticorps anti-médicaments (AAM) apparus sous traitement. Dans l'étude QUILT-3.032, 3 % des sujets ont présenté des anticorps anti-médicaments apparus sous traitement.

Aucun effet des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observé. Cependant, les données sont limitées.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du traitement a été évaluée dans QUILT-3.032, une étude multicentrique, ouverte, à un seul bras, menée chez 100 adultes atteints de NMIBC à haut risque ne répondant pas au BCG et présentant un CIS avec ou sans maladie papillaire Ta/T1 après résection transurétrale.

Le NMIBC CIS à haut risque ne répondant pas au BCG a été défini comme un CIS persistant ou récurrent seul ou avec une maladie Ta/T1 dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement adéquat par BCG. Un traitement adéquat par BCG a été défini comme l'administration d'au moins 5 des 6 doses d'un traitement d'induction initial plus au moins 2 des 3 doses d'un traitement d'entretien ou au moins 2 des 6 doses d'un deuxième traitement d'induction. Avant le traitement, tous les patients atteints d'une maladie Ta ou T1 ont subi une résection transurétrale de la tumeur de la vessie (RTUV) afin d'éliminer toute maladie résécable. Un CIS résiduel ne pouvant donner lieu à une résection complète, une fulguration ou une cautérisation était autorisé. Les patients ayant des antécédents ou des signes de

cancer de la vessie infiltrant le muscle (c'est-à-dire T2, T3, T4), localement avancé, métastatique et/ou extra-vésical (c'est-à-dire touchant l'urètre, l'uretère ou le bassin rénal), ainsi que les patients immunodéprimés recevant une corticothérapie systémique chronique (> 10 mg de prednisone orale par jour ou équivalent) étaient exclus de l'étude.

Les patients ont reçu 400 microgrammes d'ANKTIVA avec le BCG chaque semaine pendant 6 semaines consécutives au cours de la période de traitement d'induction, puis une fois par semaine toutes les 3 semaines à 4, 7, 10, 13 et 19 mois (pour un total de 15 doses) pour les patients n'ayant pas de maladie Ta ou ayant une maladie Ta de bas grade. La présence d'une maladie Ta de bas grade nécessitait une procédure de RTUV avant l'instillation. Le traitement pouvait être retardé d'un maximum 28 jours après une RTUV/biopsie, si nécessaire. Les patients présentant un CIS persistant ou une maladie Ta de haut grade à 3 mois étaient éligibles à un deuxième traitement d'induction. Les patients présentant une réponse complète continue telle que définie par des résultats négatifs à la cystoscopie (avec RTUV/biopsies le cas échéant) et à la cytologie urinaire au mois 25 étaient éligibles à des instillations supplémentaires une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives aux mois 25, 31 et 37 pour un maximum de 9 instillations supplémentaires. Le statut de la tumeur était évalué tous les 3 mois jusqu'à deux ans. L'évaluation de la réponse continue après le mois 24 était effectuée selon les normes professionnelles locales. Des biopsies aléatoires ou dirigées par cystoscopie ont été nécessaires dans les 6 mois suivant le début du traitement pour confirmer la RC.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la réponse complète (RC) à n'importe quel moment par examen pathologique local et la durée de la réponse. La RC était définie comme suit :

- a. Cystoscopie négative et cytologie urinaire négative (y compris atypique) ; ou
- b. Cystoscopie positive avec biopsie montrant un NMIBC bénin ou Ta de bas grade et cytologie négative ; ou
- c. Cystoscopie négative avec cytologie urinaire maligne si les deux critères suivants sont remplis : i) le cancer est détecté dans les voies urinaires supérieures ou l'urètre prostatique, et ii) les biopsies aléatoires de la vessie sont négatives.
- d. Une visite lors de laquelle une cystoscopie négative avec une ou plusieurs cytologies urinaires consécutives manquantes, suspectes ou malignes, et la cytologie urinaire suivante est négative ou atypique et la cystoscopie normale (ou la biopsie négative si la cystoscopie est suspecte ou anormale) est considérée comme une réponse complète.

L'âge médian des patients était de 73 ans (intervalle : 50 à 91 ans) ; 87 % étaient des hommes ; l'origine ethnique était blanche (90 %), noire (7 %), asiatique (1 %), amérindienne ou autochtone d'Alaska (1 %) ou inconnue (1 %) ; et les patients avaient un statut de performance ECOG de 0 (83 %) ou 1 (17 %) à l'inclusion. Le statut tabagique n'a pas été relevé dans l'étude QUILT-3.032. Sur le nombre total de patients ayant participé aux études cliniques sur ANKTIVA pour le traitement du NMIBC ne répondant pas au BCG, 84 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 40 % étaient âgés de 75 ans ou plus.

Les caractéristiques des tumeurs à l'inclusion étaient les suivantes : CIS sans maladie papillaire Ta/T1 (74 %), CIS avec maladie papillaire Ta (17 %) ou CIS avec maladie papillaire T1 +/- Ta (9 %). Les NMIBC à haut risque à l'inclusion étaient à 44 % réfractaires et à 56 % récidivants. Le nombre médian de doses antérieures de BCG reçues était de 12 doses (intervalle : 5 à 48 doses) ; 13 % avaient reçu une dose partielle de BCG. La cystoscopie avait pour modalité d'imagerie à l'inclusion la lumière blanche seule (63 %), la lumière blanche et bleue (28 %), la bande étroite (6 %) et une modalité inconnue (3 %).

La durée médiane de suivi était de 25,68 mois. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 2. Trente pour cent (n = 30) des patients ont reçu un deuxième traitement d'induction.

**Tableau 2 : Résultats d'efficacité dans QUILT-3.032**

|                                             | <b>ANKTIVA avec BCG</b><br>(n = 100) |
|---------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Taux de réponse complète (IC à 95 %)</b> | 71 % (61, 80)                        |

|                                                                |                        |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Durée médiane de la réponse complète (DoR)<br/>(n = 71)</b> | 26,6 mois (13,0, 49,9) |
| Fourchette en mois <sup>a</sup>                                | 0,0, 54+ mois          |
| <b>Taux de RC chez les répondeurs à 12 et 24 mois</b>          |                        |
| % (n) avec RC à 12 mois                                        | 66 % (47/71)           |
| % (n) avec RC à 24 mois                                        | 42 % (30/71)           |

+ signifie une réponse en cours

<sup>a</sup> Basée sur 71 patients ayant obtenu une réponse complète à tout moment ; reflète la période à partir du moment où la réponse complète a été obtenue.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ANKTIVA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer de la vessie. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

#### Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'exposition systémique au nogapendékine alfa inbakicept (ANKTIVA) était inférieure à 100 pg/mL après l'administration de la dose recommandée approuvée chez tous les patients, ce qui était inférieure à la limite inférieure de quantification chez tous les patients.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration intraveineuse ou sous-cutanée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, étant donné que l'exposition systémique clinique au nogapendékine alfa inbakicept (ANKTIVA) après administration intravésicale est négligeable.

Aucune étude de reproduction n'a été conduite avec ANKTIVA. La voie de signalisation de l'IL-15 est vraisemblablement impliquée dans le maintien de la tolérance du fœtus pendant la grossesse. Dans des modèles murins de grossesse, un mécanisme de signalisation secondaire de l'IL-15 est apparu comme augmentant les cellules tueuses naturelles utérines. Cela produit de l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ), qui perturbe la tolérance maternelle à l'égard du fœtus et qui a montré être à l'origine d'une augmentation des pertes embryofœtales.

Aucune étude de fertilité n'a été conduite chez l'animal avec le nogapendékine alfa inbakicept (ANKTIVA). Ni l'étude toxicologique à doses répétées de 13 semaines et ni celle d'un mois chez le rat et le singe, respectivement, n'a révélé d'effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles. Cependant, les singes n'étaient pas sexuellement matures.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique

Phosphate monopotassique

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

## **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation du mélange d'ANKTIVA avec :

- OncoTICE a été démontrée pendant une période de 2 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.
- BCG-medac a été démontrée pendant une période de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.

ANKTIVA n'a été étudié qu'avec OncoTICE et BCG-medac.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclue tout risque de contamination microbienne. Si le mélange n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Solution de 0,4 mL dans un flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc (élastomère chlorobutyle avec revêtement Flurotec B2-40) et une capsule en alliage d'aluminium contenant un bouchon en plastique jaune en polypropylène.

Présentation : 1 flacon unidose.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être contrôlés avant administration pour s'assurer de l'absence de particules et de décoloration, si la solution et le récipient le permettent. Jeter le flacon s'il contient des particules visibles.

Préparer une suspension de BCG conformément aux instructions fournies dans le résumé des caractéristiques du produit du fabricant pour le BCG spécifique utilisé. Seuls OncoTICE et BCG-medac doivent être utilisés.

Prendre un flacon d'ANKTIVA (ne pas agiter), retirer la capsule et désinfecter le bouchon. Prélever 0,4 mL d'ANKTIVA à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles (1-3 mL). En utilisant une technique propre, ajouter rapidement ANKTIVA à la solution de chlorure de sodium contenant la suspension de BCG en utilisant les connecteurs appropriés et/ou le septum (si nécessaire), en fonction du récipient salin utilisé pour la suspension de BCG. Mélanger doucement la suspension.

Tout mélange d'ANKTIVA et BCG renversé doit être nettoyé en couvrant la zone avec des serviettes en papier imbibées de désinfectant tuberculocide pendant au moins 10 minutes. Le mélange d'ANKTIVA et BCG non utilisé et tous les équipements, fournitures et récipients en contact avec lui doivent être manipulés et éliminés comme s'il s'agissait d'un déchet biologique.

L'exposition accidentelle au mélange d'ANKTIVA et de BCG peut se produire par auto-inoculation, par exposition cutanée à travers une plaie ouverte ou par ingestion du mélange ANKTIVA et BCG. L'exposition ne devrait pas avoir d'effets néfastes significatifs sur la santé des personnes en bonne santé. Toutefois, en cas de suspicion d'auto-inoculation accidentelle, il est conseillé d'effectuer un test cutané de Mantoux au moment de l'accident et six semaines plus tard afin de détecter une conversion du test cutané.

*Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament*

Les précautions standard en matière d'équipement de protection individuelle sont les mêmes que pour le BCG. Aucune précaution n'est nécessaire pour ANKTIVA en plus des précautions relatives au BCG.

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

ImmunityBio Ireland Limited  
6th Floor, 2 Grand Canal Square  
Dublin 2, Irlande, D02 A342

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

EU/1/25/2002/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET  
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

AGC Biologics, Inc.  
2210 220th Street SE (Building 2)  
Bothell, WA 98021  
États-Unis d'Amérique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération de lot

Bilthoven Biologicals  
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Pays-Bas

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR  
LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET  
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| Description                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Date             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du nogapendékine alfa inbakicept en association avec le bacille de Calmette-Guérin (BCG) pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire (NMIBC) ne répondant pas au traitement par le BCG et présentant un carcinome <i>in situ</i> (CIS) avec ou sans tumeurs papillaires, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre les résultats de l'étude de phase 2b en cours, randomisée et ouverte, QUILT-2.005, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du BCG intravésical en association avec le nogapendékine alfa inbakicept par rapport au BCG seul chez des patients atteints d'un NMIBC n'ayant jamais reçus de BCG. | 30 juin 2027     |
| Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du nogapendékine alfa inbakicept en association avec le bacille de Calmette-Guérin (BCG) pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire (NMIBC) ne répondant pas au traitement par le BCG et présentant un carcinome <i>in situ</i> (CIS) avec ou sans tumeurs papillaires, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre les résultats finaux, y compris de la période de suivi de 5 ans, pour les patients de l'étude de phase II/III en cours, ouverte et à bras unique, QUILT 3.032.                                                                                                                                      | 31 décembre 2029 |

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ANKTIVA 400 microgrammes suspension à diluer pour suspension intravésicale  
nogapendékine alfa inbakicept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon (0,4 mL) contient 400 microgrammes de nogapendékine alfa inbakicept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate disodique, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension à diluer pour suspension intravésicale  
1 flacon unidose

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas agiter.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie intravésicale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du médicament reconstitué.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ImmunityBio Ireland Limited  
6th Floor, 2 Grand Canal Square  
Dublin 2, Irlande, D02 A342

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/2002/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ANKTIVA 400 microgrammes suspension à diluer pour suspension intravésicale  
nogapendékine alfa inbakicept  
Voie intravésicale.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,4 mL

**6. AUTRE**

## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **ANKTIVA 400 microgrammes suspension à diluer pour suspension intravésicale nogapendékine alfa inbakicept**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien(ne) ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce qu'ANKTIVA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ANKTIVA
3. Comment ANKTIVA est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ANKTIVA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'ANKTIVA et dans quels cas est-il utilisé**

La substance active contenue dans ANKTIVA est le nogapendékine alfa inbakicept.

ANKTIVA est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer de la vessie qui ne s'est pas propagé en dehors de la vessie. Il est utilisé chez les adultes qui n'ont pas répondu au traitement par le bacille de Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA est utilisé en association avec le BCG, tous deux étant administrés dans la vessie via l'urètre. Pour plus d'informations sur le BCG, veuillez lire la notice du médicament à base de BCG qui vous sera administré.

#### **Mécanisme d'action d'ANKTIVA**

La substance active contenue dans ANKTIVA, le nogapendékine alfa inbakicept, agit en se liant à une protéine du système immunitaire appelée récepteur de l'interleukine-15 (IL-15). Cette liaison active des cellules du système immunitaire qui ciblent et détruisent les cellules cancéreuses.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ANKTIVA**

##### **Vous ne devez jamais recevoir ANKTIVA**

- si vous êtes allergique au nogapendékine alfa inbakicept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Risque d'aggravation de votre cancer si la chirurgie visant à retirer toute la vessie ou une partie de celle-ci est reportée suite au traitement par ce médicament.

### **Enfants et adolescents**

La sécurité et l'efficacité d'ANKTIVA chez les enfants n'ont pas été établies. Vous ne devez pas recevoir ce médicament si vous avez moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et ANKTIVA**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez prendre ou utiliser tout autre médicament.

### **Grossesse, allaitement et contraception**

#### Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Le traitement par ANKTIVA n'est pas recommandé pendant la grossesse. En effet, on ne sait pas si ce médicament peut nuire au fœtus.

#### Allaitement

ANKTIVA peut être utilisé pendant l'allaitement.

#### Contraception

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ANKTIVA et pendant une semaine après administration de la dernière dose. Votre médecin vous conseillera concernant les méthodes de contraception appropriées.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Le traitement par ANKTIVA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **ANKTIVA contient du potassium et du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment ANKTIVA est-il administré**

ANKTIVA vous sera administré par un professionnel de santé formé à cet effet.

La dose recommandée d'ANKTIVA est de 400 microgrammes. Ce médicament est administré en association avec le BCG.

### **Administration**

Avant l'administration, ne buvez aucun liquide dans les 4 heures précédant l'administration du traitement. ANKTIVA est administré en association avec le BCG par instillation intravésicale, c'est-à-dire sous forme de médicament liquide administré directement dans la vessie par un tuyau fin et souple (cathéter) inséré dans l'urètre (le conduit par lequel l'urine est évacuée de la vessie). Après administration d'ANKTIVA et du BCG dans la vessie, le cathéter est retiré de votre urètre.

Une fois le médicament administré, vous devez attendre 2 heures avant de vider votre vessie (c'est-à-dire d'uriner). Si vous n'arrivez pas à garder le mélange pendant 2 heures, vous serez autorisé(e) à vider votre vessie avant, sans avoir à répéter l'administration.

## **Durée du traitement**

### Traitement d'induction

- Vous recevrez une dose d'ANKTIVA avec le BCG une fois par semaine pendant 6 semaines. C'est ce que l'on appelle le traitement d'induction.

Si le premier cycle du traitement d'induction ne fonctionne pas complètement après 3 mois, il est possible que vous receviez un deuxième cycle (appelé ré-induction) d'ANKTIVA avec le BCG une fois par semaine pendant 6 semaines supplémentaires.

### Traitement d'entretien

- Si le traitement d'induction a fonctionné, vous recevrez une dose d'ANKTIVA avec le BCG une fois par semaine pendant 3 semaines aux mois 4, 7, 10, 13 et 19. Ce traitement comprend jusqu'à 15 doses d'entretien.
- Si aucun signe de cancer n'est détecté au mois 25 ou ultérieurement, vous pourrez recevoir ANKTIVA et le BCG une fois par semaine pendant 3 semaines aux mois 25, 31 et 37. Un maximum de 9 doses supplémentaires peuvent être administrées. La réponse de votre tumeur au traitement sera évaluée au moins tous les 3 mois pendant une période allant jusqu'à 24 mois.
- Il est possible que votre médecin vous recommande d'arrêter le traitement par ANKTIVA avec le BCG dans les situations suivantes :
  - o si la maladie persiste après le traitement de ré-induction,
  - o si la maladie récidive ou s'aggrave,
  - o si vous présentez des effets indésirables graves, ou
  - o si vous avez reçu le traitement pendant 37 mois.

## **Si vous arrêtez de recevoir ANKTIVA**

Vous ne devez pas arrêter de recevoir ce médicament sans en avoir préalablement parlé à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients qui ont reçu ANKTIVA avec le BCG.

Une irritation de la vessie (tels que des brûlures ou une gêne) peut survenir pendant le traitement, lorsque le médicament est dans votre vessie, ou après avoir uriné. Il est également possible que vous observiez la présence de sang dans vos urines pendant une période allant jusqu'à 24 heures après le traitement. Ces symptômes sont généralement légers et temporaires. **Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vos symptômes sont sévères ou persistent longtemps.**

### **Effets indésirables très fréquents (pouvant concerner plus d'une personne sur 10)**

- Miction douloureuse ou inconfortable (dysurie)
- Mictions fréquentes et peu abondantes (pollakiurie)
- Présence de sang dans les urines (hématurie) et inflammation de la vessie avec saignement (cystite hémorragique)
- Besoin soudain d'uriner tout de suite (impériosité mictionnelle)
- Fatigue
- Infection des voies urinaires
- Frissons
- Fièvre (pyrexie)
- Douleur musculosquelettique, douleur dorsale, douleur du flanc, et douleur dans les bras ou dans les jambes

**Effets indésirables fréquents** (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- Contraction soudaine de la vessie (spasme vésical), difficulté à vider la vessie (rétention urinaire), délai à la miction, miction excessive la nuit (nycturie), symptômes des voies urinaires basses, débit d'urine diminué (jet d'urine faible), incapacité à contrôler la miction (incontinence urinaire), inflammation de la vessie (cystite), inflammation de la vessie non due à une infection (cystite non infectieuse), douleur des voies urinaires, gêne des voies urinaires, douleur vésicale, gêne de la vessie, irritation vésicale, besoin urgent et incontrôlé d'uriner (incontinence par impériosité), globules blancs dans les urines (leucocyturie), cellules cancéreuses dans les urines
- Essoufflement ou difficulté respiratoire (dyspnée), douleur thoracique
- Ganglions lymphatiques gonflés (lymphadénopathie)
- Nausées
- Sueurs nocturnes
- Diarrhée
- Maux de tête
- Appétit diminué
- Démangeaison de la peau (prurit)
- Rash
- Faiblesse musculaire
- Douleur du pénis, sensation de brûlure pénienne, inflammation de la prostate (prostatite), augmentation de la prostate non cancéreuse (hypertrophie bénigne de la prostate), sensation de brûlure vulvovaginale
- Déshydratation
- Vomissements
- Syndrome grippal
- Bactéries dans les urines sans symptômes (bactériurie asymptomatique), et test bactérien positif de l'urine (bactériurie),
- Faible taux de globules rouges (anémie), faible taux de globules rouges dû à une taille inhabituellement grande des globules rouges (anémie macrocytaire), augmentation de la créatinine aux analyses de sang, taux élevé de globules blancs dans le sang (leucocytose), bactérie dans le sang (bactériémie)
- Sensation vertigineuse
- Constipation
- Douleur musculaire/endolorissement et douleur (myalgie), douleur abdominale/douleur abdominale basse, et douleur juste au-dessus de l'os pubien (douleur suprapubienne)
- Douleur articulaire (arthralgie)
- - Infection généralisée (sepsis)

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

- Réduction de la filtration par les reins (débit de filtration glomérulaire réduit)
- Anormalité dans les urines
- Augmentation du taux de déchets dans le sang (urée sanguine augmentée)
- Augmentation de la quantité d'urine (polyurie)
- Liquide inhabituel s'écoulant du pénis (écoulement pénien)
- Douleur articulaire (arthrite)
- Douleur à l'endroit du traitement (douleur au site d'instillation)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver ANKTIVA**

ANKTIVA sera conservé à l'hôpital ou à la clinique. À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient ANKTIVA**

- La substance active est le nogapendékine alfa inbakicept. Un flacon de 0,4 mL contient 400 microgrammes de nogapendékine alfa inbakicept.
- Les autres composants sont le phosphate disodique, le phosphate monopotassique, le chlorure de sodium, l'eau pour préparations injectables, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium. Voir rubrique 2 « ANKTIVA contient du potassium et du sodium ».

### **Comment se présente ANKTIVA et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

Le médicament est disponible par boîte de 1 flacon unidose.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

ImmunityBio Ireland Limited  
6th Floor, 2 Grand Canal Square  
Dublin 2, Irlande, D02 A342

### **Fabricant**

Bilthoven Biologicals  
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Pays-Bas

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

---

## **Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

### Administration du médicament

La dose recommandée d'ANKTIVA est de 400 microgrammes, administrée par voie intravésicale sous forme de mélange avec le BCG à une dose recommandée de 50 mL dans la vessie par un cathéter. Une fois l'instillation terminée, le cathéter est retiré. Le mélange d'ANKTIVA et de BCG est gardé dans la vessie pendant 2 heures puis évacué. Les patients qui ne sont pas en mesure de retenir la suspension pendant 2 heures doivent être autorisés à l'évacuer avant, si nécessaire. Ne pas répéter la dose si le patient urine avant les 2 heures.

Voir le résumé des caractéristiques du produit du BCG pour plus d'informations concernant la rétention dans la vessie et le positionnement du patient pendant l'instillation vésicale.

### Stabilité en cours d'utilisation

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation du mélange d'ANKTIVA avec :

- OncoTICE a été démontrée pendant une période de 2 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.
- BCG-medac a été démontrée pendant une période de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.

ANKTIVA n'a été étudié qu'avec OncoTICE et BCG-medac.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclue tout risque de contamination microbienne. Si le mélange n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être contrôlés avant administration pour s'assurer de l'absence de particules et de décoloration, si la solution et le récipient le permettent. Jeter le flacon s'il contient des particules visibles.

Préparer une suspension de BCG conformément aux instructions fournies dans le résumé des caractéristiques du produit du fabricant pour le BCG spécifique utilisé. Seuls OncoTICE et BCG-medac doivent être utilisés.

Prendre un flacon d'ANKTIVA (ne pas agiter), retirer la capsule et désinfecter le bouchon. Prélever 0,4 mL d'ANKTIVA à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles (1-3 mL). En utilisant une technique propre, ajouter rapidement ANKTIVA à la solution de chlorure de sodium contenant la suspension de BCG en utilisant les connecteurs appropriés et/ou le septum (si nécessaire), en fonction du récipient salin utilisé pour la suspension de BCG. Mélanger doucement la suspension.

Tout mélange d'ANKTIVA et BCG renversé doit être nettoyé en couvrant la zone avec des serviettes en papier imbibées de désinfectant tuberculocide pendant au moins 10 minutes. Le mélange d'ANKTIVA et BCG non utilisé et tous les équipements, fournitures et récipients en contact avec lui doivent être manipulés et éliminés comme s'il s'agissait d'un déchet biologique.

L'exposition accidentelle au mélange d'ANKTIVA et de BCG peut se produire par auto-inoculation, par exposition cutanée à travers une plaie ouverte ou par ingestion du mélange ANKTIVA et BCG. L'exposition ne devrait pas avoir d'effets néfastes significatifs sur la santé des personnes en bonne santé. Toutefois, en cas de suspicion d'auto-inoculation accidentelle, il est conseillé d'effectuer un test cutané de Mantoux au moment de l'accident et six semaines plus tard afin de détecter une conversion du test cutané.

### Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

Les précautions standard en matière d'équipement de protection individuelle sont les mêmes que pour le BCG. Aucune précaution n'est nécessaire pour ANKTIVA en plus des précautions relatives au BCG.

#### **ANNEXE IV**

#### **CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE, PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

## **Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:**

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.