

Juillet 2010

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Ilaris® - Laboratoire Novartis

Dénomination

Ilaris® 150 mg/ml, poudre pour solution injectable

Substance active

Canakinumab

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Allemagne/Finlande)

AMM : 23 octobre 2009

Date de Commercialisation en France : 1^{er} juillet 2010

Indications

Le canakinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'interleukine-1 β (IL-1 β), cytokine pro-inflammatoire.

Ilaris® est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopirine (CAPS), incluant :

- Le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- Le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID),
- Les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU), présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticaire induite par le froid.

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement du CAPS.

La dose recommandée est de 150 mg chez les patients pesant plus de 40 kg et de 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 et 40 kg. Elle doit être administrée par injection sous-cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

Les patients, après avoir été correctement formés à la technique d'injection et si leur médecin le juge appropriée, peuvent s'auto-administrer Ilaris®.

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité a été établi chez 833 sujets (dont 45 enfants âgés de plus de 4 ans) exposés à Ilaris® au cours des essais cliniques en aveugle et en ouvert, parmi lesquels 104 patients atteints de CAPS.

Sur l'ensemble des études menées dans le CAPS, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des infections respiratoires hautes et des rhinopharyngites. 10 effets indésirables graves ont été considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement, dont notamment 3 cas d'infections et 2 cas de vertiges.

Le risque important identifié est le suivant :

Infections : Des infections touchant principalement les voies respiratoires hautes, graves dans certains cas ont été plus fréquemment rapportées avec Ilaris® qu'avec le placebo.

Aucune infection opportuniste ou inhabituelle n'a été rapportée avec Ilaris®.

Les patients doivent être informés de ce risque ainsi que des signes d'infections à surveiller devant conduire à contacter leur médecin traitant.

Les risques potentiels importants sont :

Réaction sévère au site d'injection : Les réactions au point d'injection étaient d'intensité légère. Aucun cas sévère n'a été observé.

Neutropénie : 2 cas de neutropénie ont été rapportés, mais non confirmés par les valeurs biologiques enregistrées dans la base de données de l'essai clinique. Dans le cadre de l'utilisation d'un autre médicament inhibiteur de l'IL1, utilisé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été observé de façon fréquente des neutropénies (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$).

Une surveillance des polynucléaires neutrophiles est nécessaire avant d'instaurer le traitement, puis à intervalles réguliers au cours du traitement.

Vertiges : Chez les 104 patients atteints de CAPS, 10 cas de vertige ont été signalés dont 2 présentaient un critère de gravité. 7 cas n'ont pas nécessité de traitement car les symptômes étaient d'intensité légère et ont régressé spontanément dans la journée. Aucun cas n'a conduit à l'interruption du traitement.

Hypercholestérolémie : Dans l'ensemble des données concernant le CAPS, les variations moyennes des paramètres biologiques entre le début et la fin des essais n'étaient pas cliniquement significatives, à l'exception du cholestérol et des triglycérides dont l'augmentation était en moyenne de 10%.

Elévation des transaminases hépatiques ou de la bilirubine : Au cours des essais cliniques, des cas rares, bénins, transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés.

Les autres risques potentiels importants sont les effets de classes à surveiller avec ce type de produit :

Réactions auto-immunes : Aucun signe clinique évoquant un trouble auto-immun (type lupus) n'a été signalé.

Immunogénicité/ allergénicité : Au cours des essais cliniques, des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par Ilaris® ont été rapportées. La majorité de ces cas était de sévérité moyenne. Aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été observée.

Pathologies malignes : Le risque de développement de pathologies malignes associé au traitement par un anti-IL-1 est inconnu. Aucun cas de tumeur n'a été rapporté avec Ilaris® chez les patients atteints de CAPS. Un cas d'adénocarcinome du poumon a été observé au cours d'essais cliniques dans une autre indication.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- **Un registre des patients traités par Ilaris®** : étude observationnelle, prospective, à long terme, conduite dans 35 pays. Les patients inclus seront suivis pendant 5 ans, l'objectif principal étant la surveillance du profil de sécurité à long terme du canakinumab. Les objectifs secondaires incluent l'impact à long terme du canakinumab sur la progression de la maladie, la surveillance de la croissance chez les enfants âgés de 4 à 18 ans et l'évaluation de l'utilisation et de la posologie en pratique courante.
- **Des mesures de minimisation du risque** : chaque prescripteur aura à sa disposition un dossier d'information, validé par l'Afssaps, incluant un guide à son attention présentant les risques liés à l'utilisation du canakinumab, une carte à remettre au patient à l'initiation du traitement et une brochure relative à la technique d'auto-injection, le cas échéant.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à l'injection d'Ilaris® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001109/human_med_000826.jsp&menu=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Ont participé à la rédaction de la fiche :
CM Boutron, V Duchon d'Engenières, A de Verdelhan, C Saussier (Afssaps)