

Juin 2011

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique RUCONEST SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Dénomination

RUCONEST® 2100 U, poudre pour solution injectable (Boite de 1 flacon)

Substance active

Conestat alpha

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Royaume-Uni/Suède)

AMM : 28 octobre 2010

Date de Commercialisation en France : 6 juin 2011

Indications, posologie, modalités d'administration

RUCONEST® est le premier analogue recombinant (non plasmatisque) de l'inhibiteur de la C1 estérase humain, produit par la technique de l'ADN recombinant à partir du lait de mammifères (lapines transgéniques).

RUCONEST® est indiqué chez l'adulte dans le traitement des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

Le traitement par RUCONEST® doit être instauré selon les conseils et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'angioedème héréditaire.

RUCONEST® doit être administré par un professionnel de santé.

Après reconstitution dans 14ml d'eau ppi, RUCONEST® est administré par voie intraveineuse.

La posologie est fonction du poids corporel :

- Adultes jusqu'à 84kg : 50 U/kg
- Adultes de 84kg et plus : 4200 U

Dans la majorité des cas, une dose unique de RUCONEST® suffit à traiter une crise aiguë d'angioedème. Cependant, en cas de réponse clinique insuffisante, une dose supplémentaire peut être administrée sans dépasser 2 doses en 24h.

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité de RUCONEST® a principalement été établi sur la base de 6 essais cliniques dont 2 études versus placebo, contrôlées, randomisées en double aveugle et 4 études en ouvert. Cette expérience clinique basée sur 300 administrations chez 144 patients dont 14 volontaires sains, 11 patients souffrant d'AOH asymptomatiques, et 119 patients symptomatiques. Au total, 70 sujets, dont 49 patients symptomatiques, ont reçu des doses répétées de RUCONEST®.

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment (entre 1 et 10% des patients) a été la céphalée.

D'autres effets, peu fréquents (entre 0,1 et 1% des patients) ont été rapportés : vertiges, paresthésie, irritation de la gorge, diarrhée, nausées, gêne abdominale, paresthésie orale, urticaire et gonflement.

Différents risques ont été identifiés, découlant du mode de fabrication :

Un risque important :

Les réactions allergiques dues à la pré-existence d'IgE anti-allergènes de lapin : Un cas de réaction anaphylactique a été observé chez un volontaire sain ayant omis de déclarer une allergie clinique au lapin.

Le conestat alfa est extrait du lait de lapines transgéniques et contient des traces de protéines de lapin. Avant l'instauration du traitement par RUCONEST®, les patients devront être testés afin de déceler la présence d'anticorps IgE contre des allergènes de lapin. Seuls les patients ayant présenté des résultats négatifs à un test de ce type devront être traités par RUCONEST®. Le test pour la détection des anticorps IgE devra être répété une fois par an ou bien après 10 traitements, selon ce qui survient en premier.

Des risques potentiels :

Comme pour tout produit à base de protéine administré par voie intraveineuse, les réactions d'hypersensibilité ne peuvent être exclues.

- réactions allergiques croisées avec le lait de vache,
- réactions allergiques dues à la formation d'IgE anti allergènes de lapin,
- hypersensibilités dues à la formation d'anticorps anti-HRI.

Il existe un risque théorique de formation d'anticorps anti-C1INH, ce qui pourrait entraîner une réduction de la réponse clinique au traitement par RUCONEST®.

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

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

- Une étude de sécurité post-AMM. Cette étude, conduite dans plusieurs pays dont la France, doit inclure 300 patients traités par RUCONEST® sur une durée de 3 ans. Le principal objectif est de surveiller l'apparition d'effets indésirables et de l'immunogénicité.
- La mise à disposition de tests d'immunogénicité à effectuer sur les patients avant et pendant le traitement par Ruconest®
 - o Avant d'instaurer un traitement par RUCONEST®, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'anticorps IgE anti-épithélium (squames) de lapin
 - o En cas de suspicion d'apparition d'anticorps neutralisants : il est recommandé de mesurer l'activité fonctionnelle du C1INH 15 minutes après une perfusion de RUCONEST® à la dose de 50 U/kg. Des concentrations de C1INH >0,7 U/ml écartent la présence d'anticorps neutralisants, cliniquement significatifs
 - o en cas d'hypersensibilité de type III : des tests ELISA détectent les anticorps IgG et IgM anti-rhC1INH
- La diffusion aux prescripteurs de documents d'information validés par l'Afssaps
 - o une carte remise aux patients. Cette carte, que le patient devra présenter au praticien qui le suit, expliquera ce qu'est RUCONEST® ainsi que la prise en charge à suivre. Les résultats des d'IgE anti-allergènes de lapin y seront consignés. Elle regroupera, par ailleurs, différentes informations sur le traitement, le centre prescripteur et le patient.
 - o une brochure destinée aux prescripteurs, axée sur la surveillance des patients ainsi que sur les différentes réactions immunitaires pouvant survenir durant le traitement par RUCONEST®.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de RUCONEST® 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/001223/human_med_001382.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125