

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 150 mg de canakinumab*.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient 150 mg de canakinumab.

* anticorps monoclonal humain produit sur myélome murin de cellules Sp2/0 par technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

La poudre est de couleur blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Syndromes de fièvres périodiques

Ilaris est indiqué dans le traitement des syndromes de fièvres périodiques auto-inflammatoires suivants chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans :

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Ilaris est indiqué dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant :

- Le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- La maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID) / le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA)
- 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 urticarienne induite par le froid.

Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS)

Ilaris est indiqué dans le traitement du syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) (TRAPS).

Syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD)

Ilaris est indiqué dans le traitement du syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD).

Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

Ilaris est indiqué dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Ilaris peut être utilisé en association avec la colchicine, le cas échéant.

Ilaris est également indiqué dans le traitement de :

Maladie de Still

Ilaris est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active comprenant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. Ilaris peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Arthrite goutteuse

Ilaris est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Dans les CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et dans la maladie de Still, le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'indication concernée.

Dans l'arthrite goutteuse, le médecin doit être expérimenté dans l'utilisation de substances biologiques et Ilaris doit être administré par un professionnel de la santé.

Posologie

CAPS : adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus

Chez les patients présentant un CAPS, la dose initiale recommandée de canakinumab est la suivante :

Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus :

- 150 mg chez les patients pesant strictement plus de 40 kg
- 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 kg et 40 kg
- 4 mg/kg chez les patients pesant entre 7,5 kg et 15 kg

Enfants âgés de 2 à moins de 4 ans :

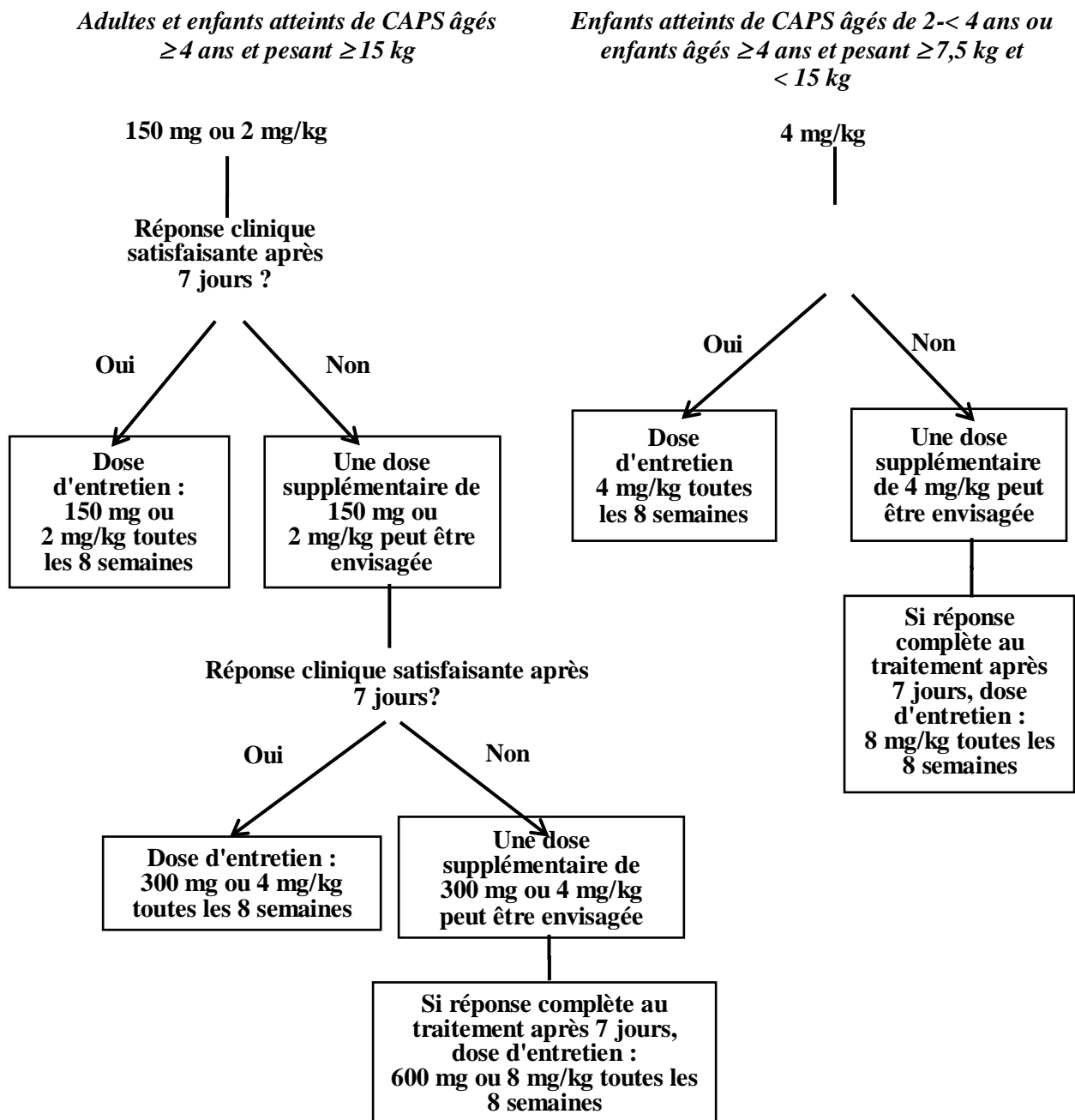
- 4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg

La dose doit être administrée par injection sous-cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

Chez les patients recevant une dose initiale de 150 mg ou de 2 mg/kg, l'administration d'une deuxième dose de 150 mg ou de 2 mg/kg de canakinumab peut être envisagée 7 jours après le début du traitement, en l'absence de réponse clinique satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés). Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le schéma posologique augmenté doit être maintenu (300 mg ou 4 mg/kg toutes les 8 semaines). En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après cette augmentation de dose, l'administration d'une troisième dose de 300 mg ou de 4 mg/kg de canakinumab peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 600 mg ou 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé, sur la base d'un jugement clinique individuel.

Chez les patients recevant une dose initiale de 4 mg/kg, l'administration d'une seconde dose de 4 mg/kg de canakinumab peut être envisagée 7 jours après le début du traitement en l'absence de réponse clinique satisfaisante. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé sur la base d'un jugement clinique individuel.

L'expérience clinique est limitée pour des administrations à moins de 4 semaines d'intervalle ou pour des doses supérieures à 600 mg ou à 8 mg/kg.



TRAPS, HIDS/MKD et FMF : adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus

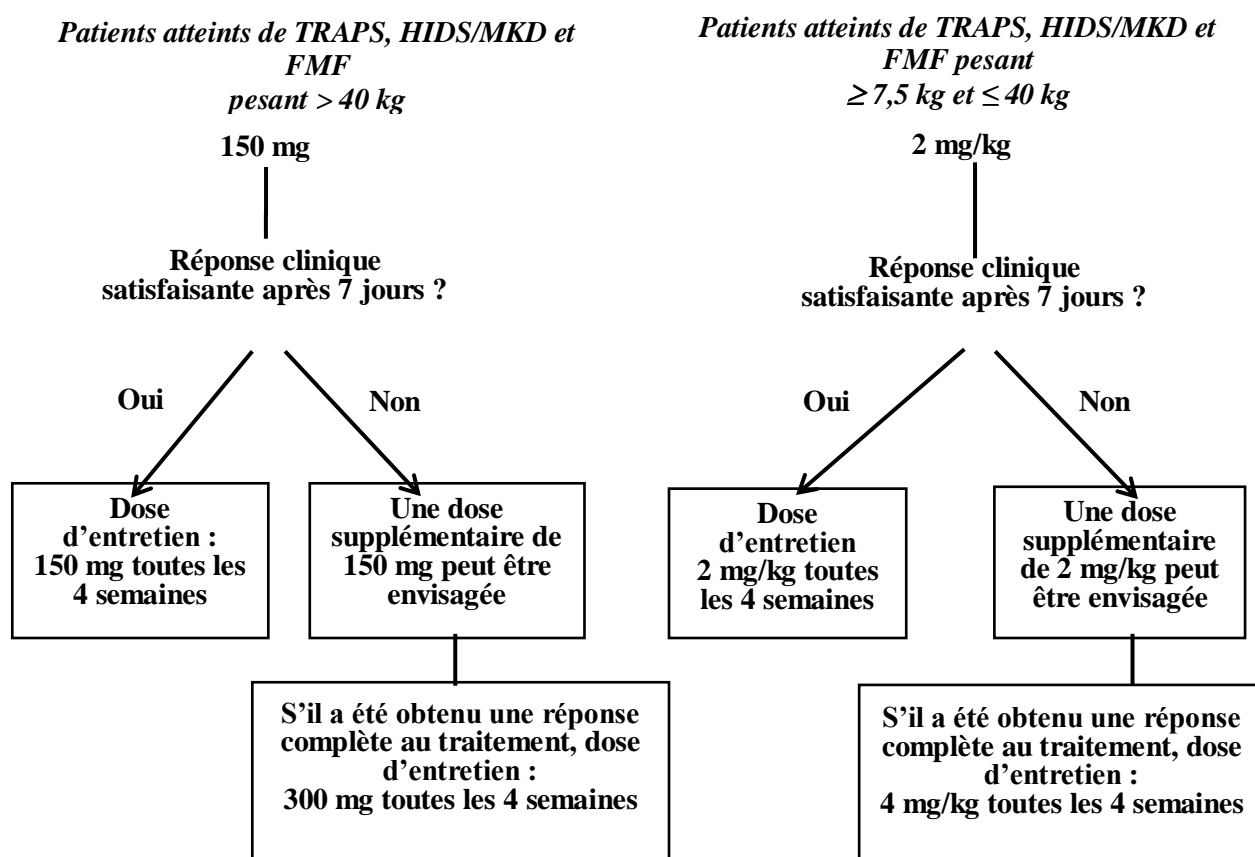
La dose initiale recommandée de canakinumab chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF est de :

- 150 mg chez les patients pesant > 40 kg
- 2 mg/kg chez les patients pesant $\geq 7,5$ kg et ≤ 40 kg

Cette dose doit être administrée toutes les quatre semaines par injection sous-cutanée en dose unique.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après le début du traitement, l'administration d'une seconde dose de 150 mg ou de 2 mg/kg de canakinumab peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le schéma posologique augmenté de 300 mg (ou 4 mg/kg pour les patients pesant ≤ 40 kg) toutes les 4 semaines doit être maintenu.

Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique l'intérêt d'une poursuite du traitement par canakinumab devra être reconsidéré par le médecin.



Maladie de Still (AJIs et MSA)

Dans la maladie de Still, la dose recommandée de canakinumab chez les patients pesant au moins 7,5 kg est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg), administrée par injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique l'intérêt d'une poursuite du traitement par canakinumab devra être reconsidéré par le médecin.

Arthrite goutteuse

La prise en charge de l'hyperuricémie par un traitement hypo-uricémiant (THU) approprié doit être instaurée ou optimisée. Canakinumab doit être utilisé à la demande pour traiter les crises d'arthrite goutteuse.

Dans l'arthrite goutteuse, la dose recommandée de canakinumab chez les patients adultes est de 150 mg administrés par voie sous-cutanée en dose unique au cours d'une crise. Pour obtenir un effet maximum, canakinumab doit être administré dès que possible après le début d'une crise d'arthrite goutteuse.

Les patients qui ne répondent pas au traitement initial ne doivent pas être retraités par canakinumab. Chez les patients qui répondent au traitement et qui ont besoin d'être traités à nouveau, un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant qu'une nouvelle dose de canakinumab puisse être administrée (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Population pédiatrique

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF

La sécurité et l'efficacité de canakinumab chez les enfants atteints de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation concernant la posologie ne peut être donnée.

AJIs

La sécurité et l'efficacité de canakinumab chez les enfants atteints d'AJIs âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Arthrite goutteuse

L'utilisation de canakinumab dans la population pédiatrique pour l'indication arthrite goutteuse n'est pas justifiée.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Canakinumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience clinique chez ces patients est toutefois limitée.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Les sites d'injection adaptés sont les suivants: haut de la cuisse, abdomen, haut du bras ou la fesse. Il est recommandé de choisir un site d'injection différent à chaque administration afin d'éviter les douleurs. Une peau lésée ou des zones qui présentent des ecchymoses ou une éruption doivent être évitées. Éviter d'injecter dans du tissu cicatriciel car cela pourrait entraîner une exposition insuffisante au canakinumab.

Chaque flacon est à usage unique, destiné à un seul patient, pour une seule dose.

Après avoir été correctement formés à la technique d'injection et si le médecin le juge approprié, l'administration de canakinumab peut être effectuée par les patients eux-mêmes ou un de leur soignant. Le cas échéant un suivi médical peut être mis en place (voir rubrique 6.6)

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Infections sévères, évolutives (voir rubrique 4.4).

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.

Infections

Canakinumab est associé à une incidence accrue d'infections graves. Par conséquent, une surveillance attentive concernant l'apparition de signes et symptômes évoquant une infection doit être effectuée chez les patients pendant et après le traitement par canakinumab. La prudence s'impose en cas d'administration de canakinumab à des patients atteints d'infections, ayant des antécédents d'infections récurrentes ou présentant des pathologies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer au risque infectieux.

Traitement des CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et de la maladie de Still (AJIs et MSA)

Canakinumab ne doit pas être instauré ou continué chez les patients au cours d'une infection évolutive nécessitant une intervention médicale.

Traitement de l'arthrite goutteuse

Canakinumab ne doit pas être administré au cours d'une infection évolutive.

L'administration concomitante de canakinumab avec des antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) n'est pas recommandée, le risque d'infections graves pouvant être majoré (voir rubrique 4.5).

Des cas isolés d'infections inhabituelles ou opportunistes (incluant aspergilloses, infections à mycobactéries atypiques, zona) ont été rapportés au cours du traitement par canakinumab. La relation de causalité entre canakinumab et ces événements ne peut pas être exclue.

Dépistage de la tuberculose

Dans les études cliniques, 12% des patients atteints de CAPS ayant eu une IDR (intra dermo réaction), ont montré un résultat positif pendant le traitement par canakinumab, sans signes cliniques de tuberculose latente ou active.

L'augmentation du risque de réactivation de la tuberculose avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) tels que canakinumab n'est pas connue. Avant de débiter le traitement, une recherche de tuberculose active ou latente doit être effectuée chez tous les patients. Cette évaluation devra inclure une recherche détaillée des antécédents médicaux, en particulier chez les patients adultes. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test cutané à la tuberculine, test de libération d'interféron gamma ou radiographie thoracique) doivent être réalisés chez tous les patients (les recommandations nationales peuvent être appliquées). Une surveillance attentive des patients concernant les signes et symptômes évoquant une tuberculose doit être effectuée pendant et après le traitement par canakinumab. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre un avis médical en cas d'apparition de signes ou symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, état subfébrile) au cours du traitement par canakinumab. En cas de conversion d'une IDR négative à une IDR positive, en particulier chez les patients à haut risque, une confirmation par d'autres méthodes de dépistage de la tuberculose doit être envisagée.

Neutropénie et leucopénie

Dans le cadre de l'utilisation de médicaments inhibiteurs de l'IL-1, dont canakinumab, il a été observé des neutropénies (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $<1,5 \times 10^9/l$) et des leucopénies. Les patients présentant une neutropénie ou une leucopénie ne doivent pas être mis sous traitement par canakinumab. Une numération des globules blancs incluant les polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à toute initiation de traitement puis à nouveau 1 à 2 mois après son instauration. Lors de traitements chroniques ou répétés, une évaluation régulière du nombre de globules blancs est également recommandée pendant toute la durée du traitement. L'apparition d'une neutropénie ou d'une leucopénie doit conduire à une surveillance étroite du nombre absolu de globules blancs de même que l'interruption du traitement doit être envisagée.

Pathologies malignes

Des cas de pathologie maligne ont été rapportés chez des patients traités par canakinumab. Le risque de développement de pathologies malignes associé au traitement par un médicament inhibiteur de l'IL-1 est inconnu.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par canakinumab ont été rapportées. La majorité de ces cas étaient de sévérité moyenne. Au cours du développement clinique de canakinumab chez plus de 2 600 patients, aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique attribuable au traitement par canakinumab n'a été rapportée. Cependant, le risque de réaction d'hypersensibilité sévère, qui n'est pas rare avec les protéines injectables, ne peut être exclu (voir rubrique 4.3).

Fonction hépatique

Lors des essais cliniques, des cas transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Vaccinations

Il n'existe pas de données disponibles sur le risque de transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant (atténué) chez les patients traités par canakinumab. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par canakinumab, à moins que les bénéfices ne dépassent clairement les risques (voir rubrique 4.5).

Avant l'instauration du traitement par canakinumab il est recommandé que les patients adultes et pédiatriques reçoivent toutes les vaccinations appropriées, y compris le vaccin anti-pneumococcique et le vaccin inactivé contre la grippe (voir rubrique 4.5).

Mutation sur le gène NLRP3 chez les patients atteints de CAPS

L'expérience clinique chez les patients atteints de CAPS sans mutation confirmée du gène NLRP3 est limitée.

Syndrome d'activation macrophagique chez les patients atteints de la maladie de Still (AJIs et MSA)

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue mettant en jeu le pronostic vital, qui peut se développer chez les patients atteints de maladies rhumatismales, notamment la maladie de Still. En cas de survenue ou de suspicion d'un SAM, une évaluation et un traitement doivent être initiés dès que possible. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infection ou à l'aggravation de la maladie de Still car ce sont des facteurs déclenchants connus du SAM. Sur la base de l'expérience issue des essais cliniques, canakinumab ne semble pas augmenter l'incidence du SAM chez les patients atteints de la maladie de Still, mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée pour le moment.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

Un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) a été rarement rapporté chez des patients traités par Ilaris, principalement chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS). Les patients atteints de DRESS peuvent nécessiter une hospitalisation, car cette affection peut être fatale. Si des signes et symptômes de DRESS sont présents et si une autre étiologie ne peut être établie, Ilaris ne doit pas être réadministré et un autre traitement doit être envisagé.

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

Aucune étude formelle d'interactions entre canakinumab et d'autres médicaments n'a été réalisée.

Une incidence accrue d'infections graves a été observée lors de l'administration d'un médicament inhibiteur de l'IL-1 autre que le canakinumab en association avec des médicaments inhibiteurs du TNF. En raison de la majoration du risque d'infections graves, l'administration du canakinumab avec des médicaments inhibiteurs du TNF est déconseillée.

L'expression des enzymes hépatiques CYP450 peut être inhibée par les cytokines responsables de la réponse inflammatoire, comme l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta). Dans le cas d'un traitement par un puissant inhibiteur de cytokines, comme le canakinumab, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée. Ce fait revêt une importance clinique pour les substrats des enzymes CYP450 à index thérapeutique étroit, pour lesquels la dose doit être ajustée individuellement. Lors de l'initiation d'un traitement par canakinumab chez les patients traités avec ce type de médicaments, une surveillance thérapeutique des effets ou de la concentration en substance active devra être effectuée et, si nécessaire, la dose individuelle du médicament devra être ajustée.

Il n'existe actuellement aucune donnée de l'impact des vaccins vivants ou de la transmission secondaire d'une infection par ceux-ci chez les patients traités par canakinumab. En conséquence, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant un traitement par canakinumab, sauf si les bénéfices l'emportent nettement sur les risques. Dans le cas où une vaccination par un vaccin vivant s'avérerait nécessaire après la mise en route du traitement par canakinumab, il est recommandé de respecter un délai minimum de 3 mois après la dernière injection de canakinumab et avant la suivante (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'une étude menée chez des volontaires sains adultes ont démontré qu'une dose unique de 300 mg de canakinumab n'affectait pas l'induction et la persistance des réponses immunitaires à anticorps après une vaccination antigrippale ou après un vaccin anti-méningococcique à base de protéines glycosylées.

Les résultats d'une étude en ouvert, de 56 semaines menée chez des enfants atteints de CAPS, âgés de 4 ans et moins ont démontré que tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile, ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine

En cas de traitement par canakinumab, les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration.

Grossesse

Les données concernant l'utilisation du canakinumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects (voir rubrique 5.3). Le risque pour le fœtus et/ou la mère est inconnu. Les femmes enceintes ou désirant l'être ne doivent être traitées qu'une fois le rapport bénéfice/risque soigneusement évalué.

Les études chez l'animal montrent que le canakinumab traverse la barrière placentaire et a été détecté chez le fœtus. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme, cependant, le canakinumab est une immunoglobuline de classe G (IgG1), un passage transplacentaire est attendu. Les conséquences cliniques ne sont pas connues. L'administration de vaccins vivants à des nouveau-nés exposés au canakinumab in utero n'est pas recommandée pendant les 16 semaines suivant la dernière injection de canakinumab administrée à la mère pendant la grossesse. Il doit être demandé aux femmes ayant reçu du canakinumab pendant leur grossesse d'en informer le médecin de leur nouveau-né avant que celui-ci ne soit vacciné.

Allaitement

Le passage du canakinumab dans le lait maternel humain n'est pas connu. La décision d'allaiter pendant le traitement par canakinumab ne doit donc être prise qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Des études menées chez l'animal ont montré qu'un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'avait pas d'effets indésirables sur le développement des souriceaux allaités et que cet anticorps leur était transmis (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Aucune étude formelle des effets potentiels du canakinumab sur la fertilité humaine n'a été réalisée. Le canakinumab n'a pas eu d'effet sur les paramètres de fertilité des singes mâles marmoset (*C. jacchus*). Un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des souris mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

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

Ilaris a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par Ilaris peut entraîner des étourdissements/vertiges ou une asthénie (voir rubrique 4.8). Les patients qui ressentent de tels symptômes durant le traitement par Ilaris doivent attendre que ceux-ci aient complètement disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement des infections des voies respiratoires supérieures. Aucun impact sur le type ou la fréquence des effets indésirables n'a été observé lors de traitements à long terme.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par canakinumab (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités par canakinumab (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés selon le système de classification par organe MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : 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). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Indications: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, AJIs, arthrite goutteuse
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections du tractus respiratoire (y compris pneumonie, bronchite, grippe, infection virale, sinusite, rhinite, pharyngite, angine, rhino-pharyngite, infection respiratoire haute) Infection de l'oreille Cellulite Gastro-entérite Infection urinaire
Fréquent	Candidose vulvovaginale
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses/vertiges
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale haute ¹
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Reaction au site d'injection
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie ¹
Fréquent	Douleurs musculo-squelettiques ¹ Dorsalgie ²
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue/asthénie ²
Investigations	
Très fréquent	Diminution de la clairance rénale de la créatinine ^{1,3} Protéinurie ^{1,4} Leucopénie ^{1,5}
Fréquent	Neutropénie ⁵
Peu fréquent	Diminution du nombre de plaquettes ⁵
¹ Chez les patients atteints d'AJIs ² Chez les patients atteints d'arthrite goutteuse ³ Sur la base de la clairance estimée de la créatinine, la plupart étaient transitoires ⁴ La plupart des cas concernait une protéinurie transitoire par bandelette montrant la présence de trace à 1 + ⁵ Voir les informations supplémentaires ci-dessous	

Maladie de Still (AJIs et MSA)

Analyse poolée AJIs et MSA

Au total, 445 patients atteints d'AJIs âgés de 2 à < 20 ans ont reçu le canakinumab dans les études cliniques, dont 321 patients âgés de 2 à < 12 ans, 88 patients âgés de 12 à < 16 ans, et 36 patients âgés de 16 à < 20 ans. Une analyse de sécurité poolée de tous les patients atteints d'AJIs a montré que dans le sous-groupe de jeunes adultes atteints d'AJIs et âgés de 16 à < 20 ans, le profil de tolérance du canakinumab était en accord avec celui observé chez des patients atteints d'AJIs âgés de moins de 16 ans. Dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo (GDE01T) menée chez 36 patients adultes (âgés de 22 à 70 ans), le profil de tolérance de canakinumab chez les patients atteints de MSA était similaire à ce qui a été observé chez les patients atteints d'AJIs.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Données à long terme et anomalies biologiques chez les patients atteints de CAPS

Durant les essais cliniques menés avec canakinumab chez les patients atteints de CAPS, une augmentation des valeurs moyennes de l'hémoglobine a été observée ainsi qu'une diminution des valeurs moyennes pour les globules blancs, les neutrophiles et les plaquettes.

De rares cas d'élévations des transaminases ont été observés chez des patients atteints de CAPS.

Des élévations légères et asymptomatiques de la bilirubinémie ont été observées chez des patients atteints de CAPS traités par Ilaris, sans élévation concomitante des transaminases.

Lors des études en ouvert à long terme avec escalade de dose, la survenue d'infections (gastroentérite, infection du tractus respiratoire, y compris haute), les vomissements et les étourdissements ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg que dans les groupes avec d'autres doses.

Anomalies biologiques chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF

Neutrophiles

Bien que des réductions du nombre de neutrophiles de Grade ≥ 2 se soient produites chez 6,5 % des patients (fréquent) ainsi que des réductions de Grade 1 chez 9,5 % des patients, les réductions sont généralement transitoires et il n'y a pas eu d'infection associée à une neutropénie identifiée comme effet indésirable.

Plaquettes

Bien que des réductions du nombre de plaquettes (\geq Grade 2) se soient produites chez 0,6 % des patients, le saignement n'a pas été identifié comme étant un effet indésirable. Une réduction légère et transitoire du nombre de plaquettes de Grade 1 s'est produite chez 15,9 % des patients sans effet indésirable à type de saignement.

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'AJIs

Hématologie

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de globules blancs (GB) à $\leq 0,8$ x LIN a été rapportée chez 33 patients (16,5 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de $1 \times 10^9/l$ a été rapportée chez 12 patients (6,0 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de plaquettes ($<$ LIN) a été observée chez 19 patients (9,5 %).

ALAT/ASAT

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une augmentation de l'ALAT et/ou de l'ASAT à plus de 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée chez 19 patients (9,5 %).

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'arthrite goutteuse

Hématologie

Une diminution du nombre de globules blancs (GB) à $\leq 0,8$ x limite inférieure de la normale (LIN) a été rapportée chez 6,7 % des patients traités par canakinumab *versus* 1,4 % des patients traités par l'acétonide de triamcinolone. Lors des essais comparatifs, une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de $1 \times 10^9/l$ a été rapportée chez 2 % des patients. Des cas isolés de NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ ont également été observés (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques contrôlés contre un produit actif menés chez des patients atteints d'arthrite goutteuse, une diminution légère ($< \text{LIN}$ et $> 75 \times 10^9/l$) et transitoire du nombre de plaquettes a été observée à une incidence plus élevée (12,7 %) avec canakinumab *versus* le comparateur (7,7 %).

Acide urique

Dans les essais comparatifs menés dans l'arthrite goutteuse, des augmentations du taux d'acide urique (0,7 mg/dl à 12 semaines et 0,5 mg/dl à 24 semaines) ont été observées après le traitement par canakinumab. Dans une autre étude, parmi les patients initialement placés sous THU, aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée. Aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée dans les essais cliniques menés dans des populations de patients non atteints d'arthrite goutteuse (voir rubrique 5.1).

ALAT/ASAT

Des augmentations de la moyenne et de la médiane de l'alanine aminotransférase (ALAT), respectivement de 3,0 U/l et 2,0 U/l, et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), respectivement de 2,7 U/l et 2,0 U/l, entre le début et la fin de l'étude ont été observées dans les groupes traités par canakinumab *versus* le(s) groupe(s) traité(s) par l'acétonide de triamcinolone ; cependant l'incidence des modifications cliniquement significatives (≥ 3 x limite supérieure de la normale (LSN)) a été plus élevée chez les patients traités par l'acétonide de triamcinolone (2,5 % pour l'ASAT comme pour l'ALAT) que chez les patients traités par canakinumab (1,6 % pour l'ALAT et 0,8 % pour l'ASAT).

Triglycérides

Dans les essais contrôlés versus comparateur actif menés dans l'arthrite goutteuse, il y a eu une augmentation moyenne des triglycérides de +33,5 mg/dl chez les patients traités par canakinumab *versus* une diminution modeste de -3,1 mg/dl avec l'acétonide de triamcinolone. Le taux de patients avec une augmentation des triglycérides > 5 x limite supérieure de la normale (LSN) a été de 2,4 % avec canakinumab et de 0,7 % avec l'acétonide de triamcinolone. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Données à long terme provenant d'une étude observationnelle

Au total, 243 patients atteints de CAPS (85 patients pédiatriques âgés de ≥ 2 à ≤ 17 ans et 158 patients adultes âgés de ≥ 18 ans) ont été traités par canakinumab selon la pratique clinique de routine et ont été inclus dans un registre à long terme (exposition moyenne au canakinumab de 3,8 ans). Dans ce registre, le profil de tolérance du canakinumab, observé après un traitement à long terme, était conforme à celui observé dans les études interventionnelles menées chez les patients atteints de CAPS.

Population pédiatrique

80 patients pédiatriques présentant un CAPS (âgés de 2 à 17 ans) ont reçu du canakinumab dans les études interventionnelles. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil de sécurité et de tolérance du canakinumab dans la population pédiatrique comparativement à la population générale présentant un CAPS (composée de patients adultes et d'enfants, N = 211), y compris concernant la fréquence et la sévérité des épisodes infectieux. Les infections les plus fréquemment rapportées ont été les infections respiratoires hautes.

En outre, 6 patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans ont été évalués dans une petite étude clinique en ouvert. Le profil de sécurité du canakinumab était similaire à celui observé chez les patients âgés de 2 ans et plus.

102 patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD ou de FMF (âgés de 2 à 17 ans) ont reçu du canakinumab dans une étude de 16 semaines. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil de sécurité d'emploi et de tolérance du canakinumab chez les patients pédiatriques comparativement à celui observé dans la population générale.

Population âgée

Il n'y a pas de différence significative du profil de sécurité d'emploi chez les patients âgés ≥ 65 ans.

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

Les cas rapportés de surdosage sont limités. Dans les études cliniques précoces, des patients ainsi que des volontaires sains ont reçu des doses allant jusqu'à 10 mg/kg, administrées par voie intra-veineuse ou sous-cutanée, sans signe de toxicité aiguë.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance visant à mettre en évidence tout signe ou symptôme d'effets indésirables qui nécessiteraient l'instauration immédiate d'un traitement symptomatique adapté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs des interleukines, Code ATC : L04AC08

Mécanisme d'action

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) humaine d'isotype IgG1/ κ . Le canakinumab se lie avec une haute affinité à l'IL-1 bêta humaine et neutralise son activité biologique en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL-1, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL-1 bêta et la synthèse de médiateurs inflammatoires.

Effets pharmacodynamiques

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF

Lors des études cliniques, il a été observé chez les patients atteints de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF qui présentaient une surproduction non contrôlée de l'IL-1 bêta, une réponse rapide et prolongée au traitement par le canakinumab ; des paramètres biologiques comme une élévation du taux de protéine C réactive (CRP) et de protéine amyloïde sérique A (SAA), un nombre élevé de neutrophiles et de plaquettes et une hyperleucocytose s'étant rapidement normalisés.

Maladie de Still (AJIs et MSA)

La maladie de Still de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique systémique sont des maladies auto-inflammatoires sévères, médiées par l'immunité innée par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires, dont l'une des principales est l'IL-1-bêta.

Les manifestations habituelles de l'AJIs et de la MSA comprennent notamment de la fièvre, des éruptions, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, une polysérose et une arthrite. Le traitement par le canakinumab entraîne une amélioration rapide et prolongée des manifestations aussi bien articulaires que systémiques de l'AJIs, avec une réduction significative du nombre d'articulations inflammatoires, la résolution rapide de la fièvre et une réduction des marqueurs biologiques de la phase aiguë de l'inflammation chez la majorité des patients (voir Efficacité et sécurité clinique).

Arthrite goutteuse

La crise d'arthrite goutteuse est déclenchée par la présence de cristaux d'acide urique (urate monosodique monohydraté) dans l'articulation et les tissus voisins, ce qui entraîne la production par les macrophages résidents d'IL-1 bêta via le complexe « inflammasome NALP3 ». L'activation des macrophages et la surproduction concomitante d'IL-1 bêta entraînent une réponse inflammatoire aiguë douloureuse. D'autres activateurs du système immunitaire inné, tels que les agonistes endogènes des récepteurs toll-like, peuvent contribuer à l'activation de la transcription du gène de l'IL-1 bêta, déclenchant alors une crise d'arthrite goutteuse. Après le traitement par le canakinumab, les marqueurs inflammatoires CRP ou SAA et les signes d'inflammation aiguë (par exemple, douleurs, gonflement, rougeur) dans l'articulation affectée disparaissent rapidement.

Efficacité et sécurité cliniques

CAPS

L'efficacité et la sécurité d'utilisation du canakinumab ont été démontrées sur un total de 211 patients adultes et pédiatriques atteints de CAPS qui présentaient des niveaux variables de sévérité de la maladie et différents phénotypes (incluant FCAS/FCU, MWS et NOMID/CINCA). Seuls les patients avec une mutation NLRP3 confirmée ont été inclus dans l'étude pivotale.

Dans l'étude de phase I/II, le délai d'action du traitement par canakinumab a été rapide, avec la disparition ou une amélioration clinique significative des symptômes dans les 24 heures suivant l'administration. L'augmentation des paramètres biologiques comme les taux de CRP et de SAA, de neutrophiles et de plaquettes s'est rapidement normalisée en quelques jours après l'injection de canakinumab.

L'étude pivotale était une étude multicentrique de 48 semaines différenciée en trois phases, une période en ouvert de 8 semaines (partie I), une période randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 24 semaines (partie II) et une période en ouvert de 16 semaines (partie III). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'utilisation et la tolérance du canakinumab (150 mg ou 2 mg/kg toutes les 8 semaines) chez les patients atteints de CAPS.

- Partie I : une réponse complète au traitement par canakinumab à la fois clinique et sur les biomarqueurs (définie par un critère composite associant l'évaluation globale de la maladie auto-inflammatoire par le médecin, des lésions cutanées inférieure ou égale au score minimal et des taux de CRP ou SAA < 10 mg/litre) a été observée chez 97 % des patients et est apparue dans les 7 jours suivant le début du traitement. Des améliorations significatives de l'évaluation clinique de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin ont été observées : évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire, évaluation des lésions cutanées (éruptions urticariennes), arthralgies, myalgies, céphalées/migraine, conjonctivite, fatigue/malaise, évaluation des autres symptômes associés et évaluation des symptômes par le patient.
- Partie II : durant cette phase de l'étude pivotale, le critère principal était défini comme le pourcentage de patients présentant une rechute/poussée de la maladie : aucun (0%) des patients randomisés sous canakinumab n'a fait de poussées en comparaison avec le pourcentage de 81 % des patients randomisés sous placebo.
- Partie III : chez les patients sous placebo dans la partie II qui avaient présenté des poussées, les réponses cliniques et biologiques ont été restaurées et maintenues après l'administration du canakinumab durant la phase d'extension en ouvert.

Tableau 2 Tableau résumé de l'efficacité durant l'étude pivotale de phase III contrôlée contre placebo (partie II)

Période contrôlée contre placebo (partie II) de l'étude pivotale de phase III			
	Canakinumab N = 15 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	Valeur <i>P</i>
Critère principal (poussées)			
Pourcentage de patients ayant présenté une poussée de la maladie dans la partie II	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
Marqueurs inflammatoires*			
Protéine C réactive, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Serum Amyloïde A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modification moyenne (médiane) depuis le début de la partie II			

Deux études de phase III à long terme, non contrôlées, en ouvert, ont été réalisées. L'une d'elles était une étude de sécurité, de tolérance et d'efficacité du canakinumab chez des patients atteints de CAPS. La durée totale de traitement a été comprise entre 6 mois et 2 ans. L'autre étude était une étude en ouvert destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du canakinumab chez des patients japonais atteints de CAPS pendant 24 semaines, avec une phase d'extension allant jusqu'à 48 semaines. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients sans rechute à la semaine 24, y compris les patients chez qui la dose avait été augmentée.

Dans l'analyse d'efficacité poolée de ces deux études, 65,6 % des patients n'ayant pas été préalablement traités par le canakinumab ont obtenu une réponse complète avec la dose de 150 mg ou 2 mg/kg, tandis que 85,2 % des patients obtenaient une réponse complète quelle que soit la dose. Parmi les patients traités par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg (voire plus), 43,8 % ont obtenu une réponse complète. Une réponse complète a été observée moins fréquemment chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans (57,1 %) que chez les enfants plus âgés et les adultes. Parmi les patients ayant obtenu une réponse complète, 89,3 % ont maintenu la réponse sans présenter de rechute.

L'expérience chez les patients ayant obtenu une réponse complète après escalade de dose jusqu'à 600 mg (8 mg/kg) toutes les 8 semaines suggère qu'une dose plus forte pourrait être bénéfique chez les patients n'obtenant pas de réponse complète ou ne maintenant pas la réponse complète aux doses recommandées (dose de 150 mg ou 2 mg/kg chez les patients pesant ≥ 15 kg et ≤ 40 kg). La dose a été plus souvent augmentée chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans et chez les patients présentant des symptômes de NOMID/CINCA comparativement aux patients atteints de FCAS ou de MWS.

Un registre observationnel sur 6 ans a été mis en place afin de collecter des données à long terme sur la tolérance et l'efficacité du traitement par canakinumab dans la pratique clinique de routine chez des enfants et des adultes atteints de CAPS. L'étude a inclus 243 patients atteints de CAPS (dont 85 patients de moins de 18 ans). L'activité de la maladie a été évaluée comme absente ou modérée chez plus de 90% des patients à tous les moments d'évaluation au cours de l'étude, et les valeurs médianes des marqueurs sérologiques d'inflammation (CRP et SAA) étaient normaux (< 10 mg/litre) à tous les moments d'évaluation au cours de l'étude. Bien qu'environ 22% des patients ayant reçu canakinumab ait nécessité une adaptation de dose, seul un faible pourcentage de patients (1,2%) a interrompu le traitement par canakinumab en raison d'un manque d'efficacité.

Population pédiatrique

Au total, 80 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans (dont la moitié environ ont été traités avec une posologie adaptée en fonction du poids) ont été inclus dans les études interventionnelles CAPS avec canakinumab. Globalement, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance du canakinumab chez les patients pédiatriques comparativement à celui observé dans la population générale atteinte de CAPS. La majorité des patients pédiatriques ont obtenu une amélioration des symptômes cliniques et des marqueurs objectifs de l'inflammation (par exemple, SAA et CRP).

Une étude de 56 semaines, en ouvert, a été menée pour évaluer l'efficacité, la sécurité et le profil de tolérance du canakinumab chez des enfants atteints de CAPS, âgés de 4 ans et moins. Dix-sept patients (dont 6 patients âgés de moins de 2 ans) ont été évalués, après utilisation de doses initiales en fonction de leur poids de 2-8 mg/kg. Cette étude a également évalué l'effet du canakinumab sur le développement des anticorps après des vaccinations infantiles recommandées. Aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de moins de 2 ans et les patients âgés de 2 ans et plus. Tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile (N=7), ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

TRAPS, HIDS/MKD et FMF

L'efficacité et la sécurité d'emploi du canakinumab dans le traitement de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF ont été démontrées par une seule étude pivotale de phase III en 4 parties (N2301) avec trois cohortes de maladies distinctes.

- Partie I : les patients de chaque cohorte âgés de 2 ans et plus ont été admis en période de sélection de 12 semaines au cours de laquelle on pouvait vérifier l'apparition d'une poussée de la maladie.
- Partie II : les patients présentant une poussée ont été randomisés pour une période de traitement de 16 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, au cours de laquelle ils ont reçu soit 150 mg de canakinumab (2 mg/kg pour les patients pesant ≤ 40 kg) par voie sous-cutanée (s.c.) soit un placebo toutes les 4 semaines. Les patients âgés de > 28 jours mais < 2 ans ont été admis à participer directement à l'étude dans un bras ouvert de la Partie II en tant que patients non randomisés (et ont été exclus de l'analyse d'efficacité primaire).
- Partie III : les patients ayant reçu 16 semaines de traitement et classés comme répondeurs ont été à nouveau randomisés pendant une période en double aveugle de 24 semaines au cours de laquelle ils ont reçu canakinumab 150 mg (2 mg/kg pour les patients ≤ 40 kg) s.c. ou un placebo toutes les 8 semaines.
- Partie IV : tous les patients de la Partie III traités par canakinumab étaient éligibles pour participer à un programme d'extension du traitement en ouvert pendant une période de 72 semaines.

Un total de 185 patients âgés de 28 jours et plus ont été inclus et un total de 181 patients âgés de 2 ans et plus ont été randomisés dans la partie II de l'étude.

Le critère principal d'efficacité de la période de traitement randomisé (Partie II) était la proportion de répondeurs avec résolution de la poussée initiale le jour 15 au sein de chaque cohorte et qui ne présentaient pas de nouvelle poussée pendant le reste de la période de traitement de 16 semaines (défini comme réponse complète). La résolution de la poussée initiale a été définie comme le fait d'avoir une évaluation globale par le médecin (EGM) du score d'activité de la maladie < 2 (« maladie minimale ou absente ») et un taux de protéine C réactive (CRP) dans les limites de la normale (≤ 10 mg/l) ou une réduction ≥ 70 % par rapport à la valeur à l'inclusion. Une nouvelle poussée était définie comme étant un score EGM ≥ 2 (« maladie légère, modérée ou sévère ») et un CRP ≥ 30 mg/l. Les critères d'évaluation secondaires, tous basés sur les résultats à la semaine 16 (fin de la Partie II), incluaient la proportion de patients ayant obtenu un score EGM < 2 , la proportion de patients en rémission sérologique (définie comme CRP ≤ 10 mg/l), et la proportion de patients présentant un taux de protéine amyloïde sérique A (SAA) normalisé (défini comme SAA ≤ 10 mg/l).

Pour le critère principal d'efficacité, canakinumab était supérieur au placebo pour les trois cohortes de maladies. Canakinumab a démontré également une efficacité supérieure comparativement au placebo pour les critères d'évaluation secondaires de EGM < 2 et CRP ≤ 10 mg/l dans les trois cohortes. Une proportion plus importante de patients présentaient un taux de SAA normalisé (≤ 10 mg/l) la semaine 16 avec le traitement par canakinumab comparativement au placebo dans les trois cohortes, avec une différence statistiquement significative observée chez les patients atteints de TRAPS (voir Tableau 3 ci-dessous présentant les résultats de l'étude).

Tableau 3 Tableau résumé de l'efficacité dans l'étude pivotale de phase III randomisée, contrôlée contre placebo (Partie II)

Période contrôlée contre placebo (partie II) de l'étude pivotale randomisée de phase III			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valeur p
Critère principal (poussée de maladie) - Proportion de patients qui présentaient une disparition de la poussée initiale le jour 15 et qui ne présentaient pas de nouvelle poussée pendant le reste de la période de traitement de 16 semaines			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	< 0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Critères d'évaluation secondaires (maladie et marqueurs inflammatoires)			
Évaluation globale par le médecin			
< 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
Protéine C réactive ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	< 0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Protéine amyloïde sérique A			
≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n = nombre de répondants ; N = nombre de patients évaluables			
* Indique une différence statistiquement significative (unilatérale) au niveau 0,025 sur la base du test exact de Fisher			
** Indique une différence statistiquement significative (unilatérale) au niveau 0,025 sur la base du modèle de régression logistique avec le groupe traité et l'EGM, CRP ou SAA à l'inclusion, respectivement, en tant que variables explicatives pour chaque cohorte			

Augmentation de la dose

Dans la Partie II de l'étude, les patients traités par canakinumab qui présentaient une persistance de la maladie ont reçu une dose supplémentaire de 150 mg (ou de 2 mg/kg pour les patients ≤ 40 kg) au cours du premier mois. Cette dose supplémentaire a pu être administrée dès le 7^e jour après la première dose de traitement. Tous les patients dont la dose a été augmentée ont continué de recevoir la dose augmentée de 300 mg (ou 4 mg/kg pour les patients ≤ 40 kg) toutes les 4 semaines.

Dans une analyse exploratoire du critère principal, il a été observé que chez les patients présentant une réponse insuffisante après la première dose, une augmentation de la dose au cours du premier mois à une dose de 300 mg (ou 4 mg/kg) toutes les 4 semaines améliorerait davantage le contrôle des poussées, réduisait l'activité de la maladie et ramenait la CRP et la SAA à des taux normaux.

Patients pédiatriques :

Deux patients atteints de HIDS/MKD non randomisés âgés de > 28 jours mais de < 2 ans ont été inclus dans l'étude et ont reçu du canakinumab. Un patient présentait une résolution de la poussée initiale au jour 15 après avoir reçu une seule dose de canakinumab 2 mg/kg, mais a arrêté le traitement après cette première dose en raison d'événements indésirables graves (pancytopenie et insuffisance hépatique). Ce patient présentait lors de l'inclusion dans l'étude un antécédent de purpura thrombocytopénique immun et une maladie associée à une fonction hépatique anormale. Le second patient a reçu une dose initiale de canakinumab de 2 mg/kg et une dose supplémentaire de 2 mg/kg la semaine 3, et a vu sa dose augmenter la semaine 5 pour recevoir une dose de 4 mg/kg administrée toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de la Partie II de l'étude. La résolution de la poussée de la maladie a été atteinte la semaine 5 et le patient n'avait présenté aucune nouvelle poussée à la fin de la Partie II de l'étude (semaine 16).

Maladie de Still (AJIs et MSA)

AJIs

L'efficacité du canakinumab dans le traitement de l'AJIs active a été évaluée dans deux études pivotales de phase III (G2305 et G2301). Les patients inclus étaient âgés de 2 à moins de 20 ans (âge moyen de 8,5 ans et durée moyenne de la maladie de 3,5 ans lors de l'inclusion) et étaient atteints de maladie active, définie comme au moins 2 articulations présentant une arthrite active, de la fièvre et un taux de CRP élevé.

Etude G2305

L'étude G2305 était une étude de 4 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité à court terme du canakinumab chez 84 patients randomisés pour recevoir une dose unique de 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) de canakinumab ou un placebo. L'objectif principal était la proportion de patients ayant obtenu au jour 15 une amélioration d'au moins 30 % des critères de réponse pédiatrique de l'American College of Rheumatology (ACR) adaptés pour inclure l'absence de fièvre. Le traitement par canakinumab a amélioré tous les scores de réponse ACR pédiatrique *versus* placebo aux jours 15 et 29 (Tableau 4).

Tableau 4 Réponse ACR pédiatrique et statut de la maladie aux jours 15 et 29

	Jour 15		Jour 29	
	Canakinumab N = 43	Placebo N = 41	Canakinumab N = 43	Placebo N = 41
ACR 30	84 %	10 %	81 %	10 %
ACR 50	67 %	5 %	79 %	5 %
ACR 70	61 %	2 %	67 %	2 %
ACR 90	42 %	0 %	47 %	2 %
ACR 100	33 %	0 %	33 %	2 %
Maladie inactive	33 %	0 %	30 %	0 %
La différence entre les traitements pour tous les scores ACR était significative ($p \leq 0,0001$)				

Les résultats pour les différentes composantes de la réponse ACR pédiatrique adaptée, incluant les composantes systémiques et articulaires, étaient cohérents avec les résultats de la réponse ACR globale. Au jour 15, la modification médiane du nombre d'articulations avec arthrite active et limitation de la mobilité par rapport à l'inclusion a été respectivement de -67 % et -73 % avec canakinumab (N = 43) *versus* une modification médiane respectivement de 0 % et 0 % avec le placebo (N = 41). La modification moyenne du score de douleur (échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm) au jour 15 a été de -50,0 mm avec canakinumab (N = 43) *versus* +4,5 mm avec le placebo (N = 25). La modification moyenne du score de douleur chez les patients traités par canakinumab au jour 29 était cohérente avec les résultats précédents.

Etude G2301

L'étude G2301 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de prévention des poussées par canakinumab. L'étude était composée de deux parties, avec deux critères principaux d'évaluation indépendants (succès de la réduction des doses de corticoïdes et délai de survenue d'une poussée). Dans la Partie I (en ouvert), 177 patients ont été inclus et ont reçu 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) de canakinumab administrés toutes les 4 semaines jusqu'à 32 semaines. Les patients de la Partie II (en double aveugle) ont reçu soit canakinumab 4 mg/kg soit un placebo toutes les 4 semaines jusqu'à la survenue de 37 poussées.

Réduction progressive de la dose de corticoïdes :

Sur les 128 patients inclus au total dans la Partie I qui recevaient des corticoïdes, 92 ont tenté une réduction progressive des corticoïdes. Cinquante-sept (62 %) des 92 patients ayant tenté une réduction progressive ont réussi à réduire leur dose de corticoïdes et 42 (46 %) ont arrêté les corticoïdes.

Délai de survenue d'une poussée :

Les patients traités par canakinumab dans la Partie II ont obtenu une réduction de 64 % du risque de survenue d'une poussée par rapport aux patients du groupe placebo (risque relatif de 0,36 ; IC à 95 % : 0,17 à 0,75 ; $p = 0,0032$). Soixante-trois des 100 patients inclus dans la Partie II, qu'ils aient été randomisés pour recevoir le placebo ou le canakinumab, n'ont pas présenté de poussée au cours de la période d'observation (jusqu'à 80 semaines au maximum).

Résultats relatifs à la santé et à la qualité de vie dans les études G2305 et G2301

Le traitement par canakinumab a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes des capacités physiques et de la qualité de vie des patients. Dans l'étude G2305, l'amélioration moyenne des scores du questionnaire d'évaluation de la santé de l'enfant (Childhood Health Assessment Questionnaire) a été de 0,69 avec canakinumab *versus* placebo, ce qui représente 3,6 fois la différence minimale cliniquement pertinente de 0,19 ($p = 0,0002$). L'amélioration médiane entre l'inclusion et la fin de la Partie I de l'étude G2301 a été de 0,88 (79 %). Des améliorations statistiquement significatives des scores du questionnaire sur la santé de l'enfant (Child Health Questionnaire-PF50) ont été rapportées avec canakinumab *versus* placebo dans l'étude G2305 (bien-être physique, $p = 0,0012$; bien-être psychosocial, $p = 0,0017$).

Analyse d'efficacité poolée

Les données des 12 premières semaines de traitement par canakinumab dans les études G2305, G2301 et de l'étude d'extension ont été poolées afin d'évaluer le maintien de l'efficacité. Ces données ont montré des améliorations de la réponse ACR pédiatrique adaptée et de ses composantes entre l'inclusion et la semaine 12 similaires à celles observées dans l'étude contrôlée contre placebo (G2305). A la semaine 12, les réponses ACR pédiatriques adaptées 30, 50, 70, 90 et 100 ont été de 70 %, 69 %, 61 %, 49 % et 30 % respectivement, et 28 % des patients avaient une maladie inactive ($N = 178$).

Bien que limitées, les données issues des essais cliniques suggèrent que les patients ne répondant pas au tocilizumab ou à l'anakinra pourraient répondre au canakinumab.

Etude G2301E1

L'efficacité observée dans les études G2305 et G2301 s'est maintenue dans l'étude d'extension à long terme en ouvert G2301E1. Parmi les 270 patients de l'étude atteints d'AJIs, 147 patients avaient reçu un traitement par canakinumab dans les études G2305 ou G2301 (Cohorte I), et 123 patients étaient naïfs de traitement par canakinumab (Cohorte II). Les patients de la Cohorte I ont été traités pendant une durée médiane de 3,2 ans (jusqu'à 5,2 ans), et les patients de la Cohorte II ont été traités pendant une durée médiane d'1,8 ans (jusqu'à 2,8 ans). Dans l'étude d'extension, tous les patients ont reçu 4 mg/kg de canakinumab (jusqu'à un maximum de 300 mg) toutes les 4 semaines. Dans les deux cohortes, les patients qui étaient répondeurs et bien contrôlés (définis rétrospectivement par une réponse ACR90 adaptée à la pédiatrie) et qui ne nécessitaient pas l'utilisation concomitante d'un corticostéroïde étaient autorisés à diminuer leur dose de canakinumab à 2 mg/kg toutes les 4 semaines (62/270 ; 23%).

Etude G2306

L'étude G2306 était une étude en ouvert permettant d'évaluer le maintien de la réponse au traitement avec réduction de dose de canakinumab (2 mg/kg toutes les 4 semaines) ou avec prolongation de l'intervalle d'administration des doses (4 mg/kg toutes les 8 semaines) chez les patients atteints d'AJIs ayant reçu 4 mg/kg de canakinumab toutes les 4 semaines. Soixante-quinze patients âgés de 2 à 22 ans ayant maintenu une maladie inactive pendant au moins 6 mois consécutifs (rémission clinique) avec du canakinumab en monothérapie, incluant les patients ayant maintenu une maladie inactive malgré l'arrêt de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes et/ou méthotrexate pendant au moins 4 semaines, ont été randomisés afin de recevoir canakinumab 2 mg/kg toutes les 4 semaines (N=38) ou canakinumab 4 mg/kg toutes les 8 semaines (N=37). Après 24 semaines, 71% (27/38) des patients ayant reçu une dose réduite (2 mg/kg toutes les 4 semaines) et 84% (31/37) des patients ayant bénéficié d'une prolongation de l'intervalle d'administration (4 mg/kg toutes les 8 semaines) ont été capables de maintenir une maladie inactive pendant 6 mois. Parmi les patients en rémission clinique ayant continué avec une réduction supplémentaire de dose (1 mg/kg toutes les 4 semaines) ou une prolongation supplémentaire de l'intervalle d'administration (4 mg/kg toutes les 12 semaines), respectivement 93% (26/28) et 91% (30/33) des patients ont été capables de maintenir une maladie inactive pendant 6 mois. Les patients ayant maintenu une maladie inactive pendant 6 mois supplémentaires avec ce plus faible régime de dose ont été autorisés à arrêter canakinumab. Dans l'ensemble, 33% (25/75) des patients randomisés dans les bras de réduction de dose ou de prolongation de l'intervalle de prise ont pu arrêter leur traitement par canakinumab et maintenir la maladie inactive pendant 6 mois. Le taux d'événements indésirables dans les deux bras de traitement était similaire au taux observé chez les patients traités par canakinumab 4 mg/kg toutes les 4 semaines.

MSA

Dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo, l'efficacité de canakinumab 4 mg/kg (jusqu'à un maximum de 300 mg) administré toutes les 4 semaines chez 36 patients atteints de MSA (âgés de 22 à 70 ans) était comparable à celle observée chez les patients atteints d'AJIs. Dans l'étude GDE01T, un pourcentage plus élevé de patients (12/18, 66,7%) du groupe canakinumab par rapport au groupe placebo (7/17, 41,2%) a obtenu une amélioration par rapport à l'inclusion du score DAS28-ESR (*Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*) de > 1,2 à la semaine 12, ce qui n'atteint pas le niveau de différence statistiquement significative (*odds ratio* 2,86, différence de traitement [%] 25,49 [IC 95% : 9,43-55,80]). A la semaine 4, 7 des 18 patients (38,9%) traités par canakinumab étaient déjà en rémission selon le score DAS28-ESR contre 2 des 17 patients (11,8%) sous placebo. Ces données sont conformes aux résultats d'une analyse d'efficacité poolée sur 418 patients atteints d'AJIs qui a montré que l'efficacité de canakinumab dans un sous-groupe de patients atteints d'AJIs et âgés de 16 à < 20 ans (n=34) était similaire à l'efficacité observée chez les patients âgés de moins de 16 ans (n=384).

Arthrite goutteuse

L'efficacité du canakinumab pour le traitement des crises aiguës d'arthrite goutteuse a été démontrée par deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre un produit actif, réalisées chez des patients présentant des crises d'arthrite goutteuse fréquentes (≥ 3 crises au cours des 12 mois précédents) ne pouvant pas utiliser d'AINS ou de colchicine (en raison d'une contre-indication, d'une intolérance ou d'un manque d'efficacité). Les études ont duré 12 semaines, suivies d'une extension en double aveugle de 12 semaines. Au total, 225 patients ont été traités par canakinumab 150 mg en sous-cutané et 229 patients ont été traités par l'acétonide de triamcinolone (AT) 40 mg en intramusculaire lors de l'inclusion dans l'étude puis en cas de nouvelle crise. Le nombre moyen de crises d'arthrite goutteuse dans les 12 mois précédents était de 6,5. Plus de 85% des patients présentaient une comorbidité, tels que hypertension (60%), diabète (15%), maladie cardiaque ischémique (12%), et insuffisance rénale chronique de stade ≥ 3 (25%). Environ un tiers des patients (76 [33,8%] dans le groupe canakinumab et 84 [36,7%] dans le groupe acétonide de triamcinolone) présentait une incapacité documentée (intolérance, contre-indication, absence de réponse) à utiliser un AINS ou de la colchicine. Un traitement concomitant par THU a été rapporté par 42% des patients à l'entrée dans les études.

Les co-critères principaux d'évaluation étaient les suivants : (i) intensité de la douleur liée à l'arthrite goutteuse (échelle visuelle analogique, EVA) 72 heures après l'administration, et (ii) délai de survenue de la première nouvelle crise d'arthrite goutteuse.

Dans la population totale étudiée, l'intensité de la douleur a été statistiquement significativement plus faible avec canakinumab 150 mg qu'avec l'acétonide de triamcinolone à 72 heures. Canakinumab diminue également le risque de crises ultérieures (voir Tableau 5).

Les résultats d'efficacité chez les patients ne pouvant utiliser ni AINS ni colchicine et qui bénéficiaient d'un THU, étaient en échec sous THU ou présentaient une contre-indication au THU (N=101) ont été cohérents avec ceux observés dans la population totale étudiée, avec une différence statistiquement significative *versus* acétonide de triamcinolone dans l'intensité de la douleur à 72 heures (-10,2 mm ; p=0,0208) et dans la réduction du risque de crises ultérieures (Risque relatif 0,39 ; p=0,0047 à 24 semaines)

Les résultats d'efficacité dans un sous-groupe plus restreint, limité aux utilisateurs de THU (N=62), sont présentés dans le tableau 5. Le traitement par canakinumab a entraîné une diminution de la douleur et a réduit le risque de crises ultérieures chez les patients traités par THU et qui ne pouvaient pas recevoir d'AINS ou de colchicine, bien que la différence observée *versus* acétonide de triamcinolone ait été moins prononcée que dans la population totale étudiée.

Tableau 5 Efficacité dans la population totale étudiée et chez les patients traités par THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine

Critère d'évaluation de l'efficacité	Population totale étudiée ; N=454	Patients sous THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine N=62
Efficacité du traitement des crises d'arthrite goutteuse mesurée à partir de l'intensité de la douleur (EVA) à 72 h		
Différence estimée des moyennes des moindres carrés par rapport à l'acétonide de triamcinolone	-10,7	-3,8
IC	(-15,4 ; -6,0)	(-16,7 ; 9,1)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001*	p=0,2798
Réduction du risque de crises ultérieures d'arthrite goutteuse mesurée à partir du délai de survenue de la première nouvelle crise (24 semaines)		
Risque relatif par rapport à l'acétonide de triamcinolone	0,44	0,71
IC	(0,32 ; 0,60)	(0,29 ; 1,77)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001*	p=0,2337
* indique une valeur de p significative ≤ 0,025		

Les résultats de sécurité ont montré une augmentation de l'incidence des événements indésirables pour le canakinumab comparativement à l'acétonide de triamcinolone, avec 66% vs 53% de patients ayant rapporté un événement indésirable et 20% vs 10% de patients ayant rapporté un événement indésirable infectieux sur 24 semaines.

Population âgée

Dans l'ensemble, le profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance du canakinumab chez les patients âgés ≥ 65 ans a été comparable à celui des patients âgés < 65 ans.

Patients sous traitement hypo-uricémiant (THU)

Dans les études cliniques, canakinumab a été administré sans encombre avec un THU. Dans la population totale étudiée, les patients sous THU ont montré une différence sous traitement moins prononcée à la fois de la réduction de la douleur et du risque de crises ultérieures en comparaison aux patients qui n'étaient pas sous THU.

Immunogénicité

Des anticorps contre canakinumab ont été observés chez environ 1,5 %, 3 % et 2 % des patients traités par canakinumab respectivement pour un CAPS, pour une AJIs et pour une arthrite goutteuse. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté. Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'événements indésirables n'a été observée.

Il n'a pas été détecté d'anticorps dirigés contre canakinumab chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF et traités aux doses de 150 mg et 300 mg pendant 16 semaines.

Population pédiatrique

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a réalisé quatre plans d'investigation pédiatrique pour canakinumab (dans les CAPS, l'AJIs, la FMF – HIDS/MKD et les TRAPS respectivement). Les informations sur le produit ont été mises à jour pour inclure les résultats d'études réalisées avec canakinumab dans la population pédiatrique.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec canakinumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite goutteuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

CAPS

Absorption

Le pic de concentration sérique (C_{max}) du canakinumab a été atteint environ 7 jours après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg chez des patients adultes atteints de CAPS. La demi-vie terminale moyenne était de 26 jours. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{inf} après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané chez un patient adulte type atteint de CAPS (70 kg) ont été de 15,9 $\mu\text{g/ml}$ et 708 $\mu\text{g}^*\text{j/ml}$. La biodisponibilité absolue du canakinumab administré par voie sous-cutanée a été estimée à 66 %. Les paramètres d'exposition (tels que l' ASC et la C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses compris entre 0,30 mg/kg et 10,0 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse ou de 150 mg à 600 mg en injection sous-cutanée. Les valeurs d'exposition prédites à l'état d'équilibre ($C_{min,EE}$, $C_{max,EE}$, $AUC_{EE,8s}$) après une administration sous-cutanée de 150 mg (ou 2 mg/kg respectivement) toutes les 8 semaines ont été légèrement plus élevées dans la catégorie de poids de 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}^*\text{j/ml}$) que dans les catégories de poids strictement inférieures à 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}^*\text{j/ml}$) et strictement supérieures à 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}^*\text{j/ml}$). Le taux d'accumulation attendu était de 1,3 après 6 mois d'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 8 semaines.

Distribution

Le canakinumab se lie à l'IL-1 bêta sérique. Le volume de distribution (V_{ss}) du canakinumab varie en fonction du poids corporel. Il a été estimé à 6,2 litres chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg.

Élimination

La clairance apparente (CL/F) du canakinumab augmente avec le poids corporel. Elle a été estimée à 0,17 l/j chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg et à 0,11 l/j chez un patient atteint d'AJIs pesant 33 kg. Après prise en compte des différences de poids corporel, aucune différence cliniquement significative des propriétés pharmacocinétiques du canakinumab n'a été observée entre les patients atteints de CAPS et les patients atteints d'AJIs.

Après administration répétée, il n'a été mis en évidence ni une augmentation de la clairance ni une modification au cours du temps des paramètres pharmacocinétiques du canakinumab. Il n'a été observé aucune différence pharmacocinétique liée au sexe ou à l'âge lors de l'ajustement de la dose en fonction du poids.

TRAPS, HIDS/MKD et FMF

La biodisponibilité chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF n'a pas été déterminée directement. La clairance apparente (CL/F) dans la population de patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF avec un poids corporel de 55 kg (0,14 l/d) était comparable à la population de patients atteints de CAPS avec un poids corporel de 70 kg (0,17 l/d). Le volume de distribution apparent (V/F) était de 4,96 l avec un poids corporel de 55 kg.

Après administration sous-cutanée répétée de 150 mg toutes les 4 semaines, il a été estimé que la concentration minimale de canakinumab à la semaine 16 (C_{\min}) était de $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. L' ASC_{tau} estimée à l'état d'équilibre était de $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Population atteinte de la maladie de Still (AJIs et MSA)

La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'AJIs n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'AJIs et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j par kg). Le volume de distribution apparent par kg (V/F par kg) était de 0,14 l/kg. Les rares données de pharmacocinétique (PK) chez les patients atteints de MSA suggèrent que la PK de canakinumab est similaire à celle observée chez les patients atteints d'AJIs et chez les autres populations de patients.

Après une administration répétée de 4 mg/kg toutes les 4 semaines, le taux d'accumulation du canakinumab était de 1,6 chez les patients atteints d'AJIs. L'état d'équilibre était atteint après 110 jours. La moyenne globale attendue (\pm écart-type) pour la C_{\min} EE, C_{\max} ,EE, et l' $ASC_{\text{EE},4\text{s}}$ était respectivement de $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ et $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$.

L' $ASC_{\text{EE},4\text{s}}$ dans chaque groupe d'âge a été de 692, 615, 707 et 742 $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$ pour les groupes d'âge respectifs de 2-3, 4-5, 6-11 et 12-19 ans. Après stratification en fonction du poids, une exposition médiane inférieure (30-40%) était observée avec une C_{\min} EE (11,4 vs 19 $\mu\text{g/ml}$) et une ASC_{EE} (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$) pour la catégorie de poids la plus basse (≤ 40 kg) vs la catégorie de poids la plus haute (> 40 kg).

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que les propriétés pharmacocinétiques du canakinumab chez les jeunes adultes atteints d'AJIs âgés de 16 à 20 ans étaient similaires à celles observées chez les patients de moins de 16 ans. Les expositions au canakinumab prévues à l'état d'équilibre à une dose de 4 mg/kg (maximum 300 mg) chez des patients de plus de 20 ans étaient comparables à celle des patients AJIs de moins de 20 ans.

Population atteinte d'arthrite goutteuse

La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'arthrite goutteuse n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'arthrite goutteuse et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j/kg). L'exposition moyenne chez un patient type atteint d'arthrite goutteuse (93 kg) après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané (C_{\max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ et ASC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$) a été plus faible que chez un patient type atteint de CAPS pesant 70 kg (15,9 $\mu\text{g/ml}$ et 708 $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$). Cela est cohérent avec l'augmentation de la CL/F observée avec l'augmentation du poids corporel.

Le taux d'accumulation attendu était de 1,1 après l'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 12 semaines.

Population pédiatrique

Les concentrations maximales de canakinumab ont été atteintes 2 à 7 jours (T_{max}) après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg ou de 2 mg/kg de canakinumab chez des patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus. La demi-vie terminale était comprise dans l'intervalle de 22,9 jours à 25,7 jours, similaire aux paramètres pharmacocinétiques observés chez l'adulte. Etablie à partir de l'analyse modèle pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du canakinumab chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans a été similaire à celle observée chez les patients âgés de 4 ans ou plus. Il a été estimé que le niveau d'absorption sous-cutanée diminuait avec l'âge et apparaissait être plus rapide chez les patients les plus jeunes. En conséquence, le T_{max} était plus précoce (3,6 jours) chez les patients atteints d'AJIs les plus jeunes (2-3 ans) par rapports aux patients atteints d'AJIs les plus âgés (12-19 ans : T_{max} de 6 jours). La biodisponibilité (ASC_{EE}) n'était pas affectée.

Une analyse pharmacocinétique complémentaire a démontré que la pharmacocinétique du canakinumab chez 6 patients pédiatriques atteints de CAPS âgés de moins de 2 ans était similaire à la pharmacocinétique chez les patients âgés de 2-4 ans. Sur la base de l'analyse de modélisation pharmacocinétique de population, les expositions attendues après une dose de 2 mg/kg étaient comparables au sein des groupes CAPS d'âge pédiatrique, mais étaient environ 40% plus faibles chez les patients pédiatriques de très faible poids (par exemple, 10 kg) que chez les patients adultes (dose de 150 mg). Ceci est cohérent avec les observations d'exposition plus élevée dans les groupes de poids corporel plus élevé des patients CAPS.

Chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF, les paramètres d'exposition (concentrations résiduelles) étaient comparables au sein des groupes d'âge de 2 à < 20 ans après administration sous-cutanée de canakinumab 2 mg/kg toutes les 4 semaines.

Les propriétés pharmacocinétiques sont similaires dans les populations pédiatriques atteintes de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et d'AJIs.

Population âgée

Aucune modification des paramètres pharmacocinétiques basée sur la clairance ou le volume de distribution n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes âgés < 65 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de réactivité croisée, de toxicité par administration répétée, d'immunotoxicité, de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude formelle de cancérogenèse avec le canakinumab n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant et pendant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser plus de 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre pour solution injectable dans un flacon (verre de type I) avec bouchon (recouvert de caoutchouc chlorobutyle) et capsule flip-off (aluminium).

Boîte contenant 1 flacon ou conditionnement multiple contenant 4 flacons (4 x 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable est fourni en flacon à usage unique pour utilisation individuelle.

Instructions pour la reconstitution

En opérant dans des conditions d'aseptie, reconstituer chaque flacon de canakinumab à température ambiante (habituellement 15°C à 25°C) en injectant lentement 1 ml d'eau pour préparations injectables à l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille 18G x 2 pouce (50 mm). Faire tourner doucement le flacon selon un angle d'environ 45° pendant une minute environ et laisser reposer pendant 5 minutes environ. Retourner ensuite doucement le flacon à l'envers dix fois. Éviter, si possible, de toucher le bouchon en caoutchouc avec les doigts. Laisser reposer à température ambiante pendant 15 minutes environ jusqu'à obtention d'une solution limpide à opalescente. Ne pas agiter. Le produit ne doit pas être utilisé en cas de particules dans la solution.

Tapoter le côté du flacon pour éliminer tout le liquide résiduel du bouchon. La solution ne doit pas présenter de particules visibles et doit être limpide à opalescente. La solution doit être incolore ou peut avoir une légère teinte jaune-brunâtre. Si la solution présente clairement une décoloration brune, elle ne doit pas être utilisée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement après reconstitution, la solution doit être conservée à une température comprise entre 2°C et 8°C et utilisée dans les 24 heures après reconstitution.

Instructions pour l'administration

Prélever avec précaution le volume nécessaire en fonction de la dose à administrer (0,1 ml à 1 ml) et injecter par voie sous-cutanée à l'aide d'une aiguille 27G x 0,5 pouce (13 mm).

Élimination

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/09/564/001-002

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

Date de première autorisation: 23 octobre 2009

Date du dernier renouvellement: 06 juin 2019

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 <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilaris 150 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 150 mg de canakinumab*.

Chaque ml de solution contient 150 mg de canakinumab.

* anticorps monoclonal humain produit sur myélome murin de cellules Sp2/0 par technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

La solution est limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune brunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Syndromes de fièvres périodiques

Ilaris est indiqué dans le traitement des syndromes de fièvres périodiques auto-inflammatoires suivants chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans :

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Ilaris est indiqué dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant :

- Le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- La maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID) / le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA)
- 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 urticarienne induite par le froid.

Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS)

Ilaris est indiqué dans le traitement du syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) (TRAPS).

Syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD)

Ilaris est indiqué dans le traitement du syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD).

Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

Ilaris est indiqué dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Ilaris peut être utilisé en association avec la colchicine, le cas échéant.

Ilaris est également indiqué dans le traitement de :

Maladie de Still

Ilaris est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active comprenant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. Ilaris peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Arthrite goutteuse

Ilaris est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises récurrentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Dans les CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et dans la maladie de Still, le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'indication concernée.

Dans l'arthrite goutteuse, le médecin doit être expérimenté dans l'utilisation de substances biologiques et Ilaris doit être administré par un professionnel de la santé.

Posologie

CAPS : adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus

Chez les patients présentant un CAPS, la dose initiale recommandée de canakinumab est la suivante :
Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus :

- 150 mg chez les patients pesant strictement plus de 40 kg
- 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 kg et 40 kg
- 4 mg/kg chez les patients pesant entre 7,5 kg et 15 kg

Enfants âgés de 2 à moins de 4 ans :

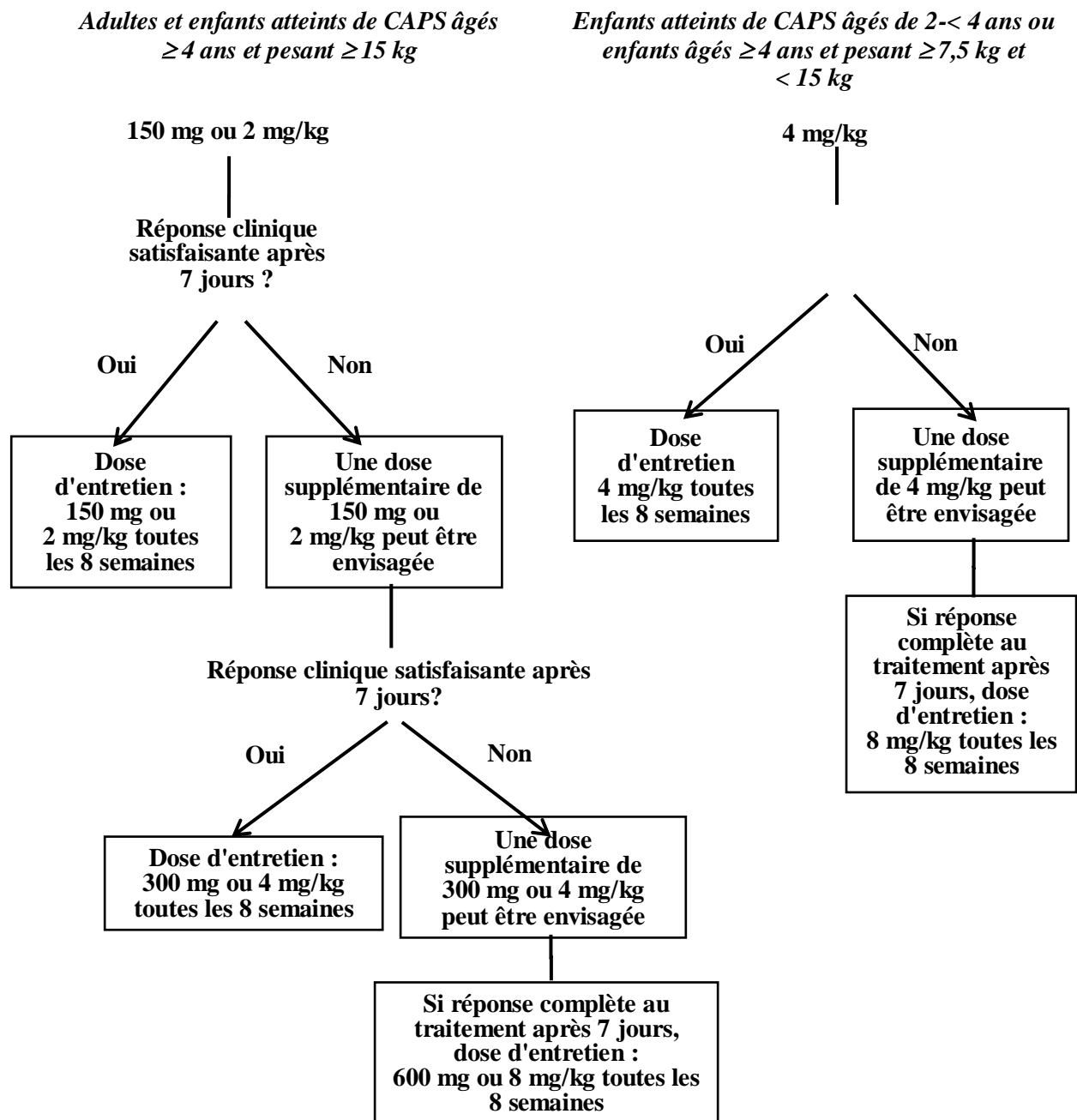
- 4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg

La dose doit être administrée par injection sous-cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

Chez les patients recevant une dose initiale de 150 mg ou de 2 mg/kg, l'administration d'une deuxième dose de 150 mg ou de 2 mg/kg de canakinumab peut être envisagée 7 jours après le début du traitement, en l'absence de réponse clinique satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés). Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le schéma posologique augmenté doit être maintenu (300 mg ou 4 mg/kg toutes les 8 semaines). En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après cette augmentation de dose, l'administration d'une troisième dose de 300 mg ou de 4 mg/kg de canakinumab peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 600 mg ou 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé, sur la base d'un jugement clinique individuel.

Chez les patients recevant une dose initiale de 4 mg/kg, l'administration d'une seconde dose de 4 mg/kg de canakinumab peut être envisagée 7 jours après le début du traitement en l'absence de réponse clinique satisfaisante. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé sur la base d'un jugement clinique individuel.

L'expérience clinique est limitée pour des administrations à moins de 4 semaines d'intervalle ou pour des doses supérieures à 600 mg ou à 8 mg/kg.



TRAPS, HIDS/MKD et FMF : adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus

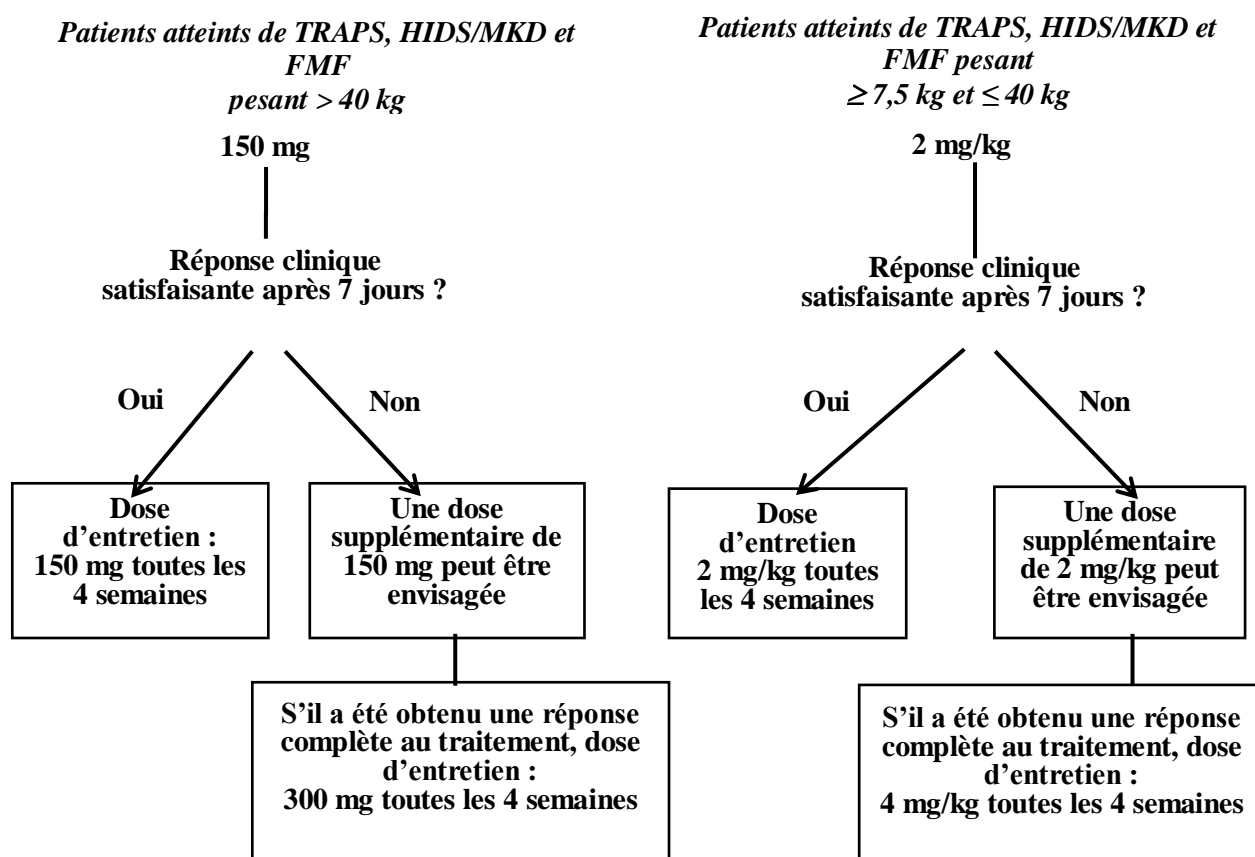
La dose initiale recommandée de canakinumab chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF est de :

- 150 mg chez les patients pesant > 40 kg
- 2 mg/kg chez les patients pesant $\geq 7,5$ kg et ≤ 40 kg

Cette dose doit être administrée toutes les quatre semaines par injection sous-cutanée en dose unique.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après le début du traitement, l'administration d'une seconde dose de 150 mg ou de 2 mg/kg de canakinumab peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le schéma posologique augmenté de 300 mg (ou 4 mg/kg pour les patients pesant ≤ 40 kg) toutes les 4 semaines doit être maintenu.

Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique l'intérêt d'une poursuite du traitement par canakinumab devra être reconsidéré par le médecin.



Maladie de Still (AJIs et MSA)

Dans la maladie de Still, la dose recommandée de canakinumab chez les patients pesant au moins 7,5 kg est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg), administrée par injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique l'intérêt d'une poursuite du traitement par canakinumab devra être reconsidéré par le médecin.

Arthrite goutteuse

La prise en charge de l'hyperuricémie par un traitement hypo-uricémiant (THU) approprié doit être instaurée ou optimisée. Canakinumab doit être utilisé à la demande pour traiter les crises d'arthrite goutteuse.

Dans l'arthrite goutteuse, la dose recommandée de canakinumab chez les patients adultes est de 150 mg administrés par voie sous-cutanée en dose unique au cours d'une crise. Pour obtenir un effet maximum, canakinumab doit être administré dès que possible après le début d'une crise d'arthrite goutteuse.

Les patients qui ne répondent pas au traitement initial ne doivent pas être retraités par canakinumab. Chez les patients qui répondent au traitement et qui ont besoin d'être traités à nouveau, un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant qu'une nouvelle dose de canakinumab puisse être administrée (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Population pédiatrique

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF

La sécurité et l'efficacité de canakinumab chez les enfants atteints de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation concernant la posologie ne peut être donnée.

AJIs

La sécurité et l'efficacité de canakinumab chez les enfants atteints d'AJIs âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Arthrite goutteuse

L'utilisation de canakinumab dans la population pédiatrique pour l'indication arthrite goutteuse n'est pas justifiée.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Canakinumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience clinique chez ces patients est toutefois limitée.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Les sites d'injection adaptés sont les suivants: haut de la cuisse, abdomen, haut du bras ou la fesse. Il est recommandé de choisir un site d'injection différent à chaque administration afin d'éviter les douleurs. Une peau lésée ou des zones qui présentent des ecchymoses ou une éruption doivent être évitées. Éviter d'injecter dans du tissu cicatriciel car cela pourrait entraîner une exposition insuffisante au canakinumab.

Chaque flacon est à usage unique, destiné à un seul patient, pour une seule dose.

Après avoir été correctement formés à la technique d'injection et si le médecin le juge approprié, l'administration de canakinumab peut être effectuée par les patients eux-mêmes ou un de leur soignant. Le cas échéant un suivi médical peut être mis en place (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Infections sévères, évolutives (voir rubrique 4.4).

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.

Infections

Canakinumab est associé à une incidence accrue d'infections graves. Par conséquent, une surveillance attentive concernant l'apparition de signes et symptômes évoquant une infection doit être effectuée chez les patients pendant et après le traitement par canakinumab. La prudence s'impose en cas d'administration de canakinumab à des patients atteints d'infections, ayant des antécédents d'infections récurrentes ou présentant des pathologies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer au risque infectieux.

Traitement des CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et de la maladie de Still (AJIs et MSA)

Canakinumab ne doit pas être instauré ou continué chez les patients au cours d'une infection évolutive nécessitant une intervention médicale.

Traitement de l'arthrite goutteuse

Canakinumab ne doit pas être administré au cours d'une infection évolutive.

L'administration concomitante de canakinumab avec des antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) n'est pas recommandée, le risque d'infections graves pouvant être majoré (voir rubrique 4.5).

Des cas isolés d'infections inhabituelles ou opportunistes (incluant aspergilloses, infections à mycobactéries atypiques, zona) ont été rapportés au cours du traitement par canakinumab. La relation de causalité entre canakinumab et ces événements ne peut pas être exclue.

Depistage de la tuberculose

Dans les études cliniques, 12% des patients atteints de CAPS ayant eu une IDR (intra dermo réaction), ont montré un résultat positif pendant le traitement par canakinumab, sans signes cliniques de tuberculose latente ou active.

L'augmentation du risque de réactivation de la tuberculose avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) tels que canakinumab n'est pas connue. Avant de débiter le traitement, une recherche de tuberculose active ou latente doit être effectuée chez tous les patients. Cette évaluation devra inclure une recherche détaillée des antécédents médicaux, en particulier chez les patients adultes. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test cutané à la tuberculine, test de libération d'interféron gamma ou radiographie thoracique) doivent être réalisés chez tous les patients (les recommandations nationales peuvent être appliquées). Une surveillance attentive des patients concernant les signes et symptômes évoquant une tuberculose doit être effectuée pendant et après le traitement par canakinumab. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre un avis médical en cas d'apparition de signes ou symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, état subfébrile) au cours du traitement par canakinumab. En cas de conversion d'une IDR négative à une IDR positive, en particulier chez les patients à haut risque, une confirmation par d'autres méthodes de dépistage de la tuberculose doit être envisagée.

Neutropénie et leucopénie

Dans le cadre de l'utilisation de médicaments inhibiteurs de l'IL-1, dont canakinumab, il a été observé des neutropénies (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $<1,5 \times 10^9/l$) et des leucopénies. Les patients présentant une neutropénie ou une leucopénie ne doivent pas être mis sous traitement par canakinumab. Une numération des globules blancs incluant les polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à toute initiation de traitement puis à nouveau 1 à 2 mois après son instauration. Lors de traitements chroniques ou répétés, une évaluation régulière du nombre de globules blancs est également recommandée pendant toute la durée du traitement. L'apparition d'une neutropénie ou d'une leucopénie doit conduire à une surveillance étroite du nombre absolu de globules blancs de même que l'interruption du traitement doit être envisagée.

Pathologies malignes

Des cas de pathologie maligne ont été rapportés chez des patients traités par canakinumab. Le risque de développement de pathologies malignes associé au traitement par un médicament inhibiteur de l'IL-1 est inconnu.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par canakinumab ont été rapportées. La majorité de ces cas étaient de sévérité moyenne. Au cours du développement clinique de canakinumab chez plus de 2 600 patients, aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique attribuable au traitement par canakinumab n'a été rapportée. Cependant, le risque de réaction d'hypersensibilité sévère, qui n'est pas rare avec les protéines injectables, ne peut être exclu (voir rubrique 4.3).

Fonction hépatique

Lors des essais cliniques, des cas transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Vaccinations

Il n'existe pas de données disponibles sur le risque de transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant (atténué) chez les patients traités par canakinumab. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par canakinumab, à moins que les bénéfices ne dépassent clairement les risques (voir rubrique 4.5).

Avant l'instauration du traitement par canakinumab il est recommandé que les patients adultes et pédiatriques reçoivent toutes les vaccinations appropriées, y compris le vaccin anti-pneumococcique et le vaccin inactivé contre la grippe (voir rubrique 4.5).

Mutation sur le gène NLRP3 chez les patients atteints de CAPS

L'expérience clinique chez les patients atteints de CAPS sans mutation confirmée du gène NLRP3 est limitée.

Syndrome d'activation macrophagique chez les patients atteints de la maladie de Still (AJIs et MSA)

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue mettant en jeu le pronostic vital, qui peut se développer chez les patients atteints de maladies rhumatismales, notamment la maladie de Still. En cas de survenue ou de suspicion d'un SAM, une évaluation et un traitement doivent être initiés dès que possible. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infection ou à l'aggravation de la maladie de Still car ce sont des facteurs déclenchants connus du SAM. Sur la base de l'expérience issue des essais cliniques, canakinumab ne semble pas augmenter l'incidence du SAM chez les patients atteints de la maladie de Still, mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée pour le moment.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

Un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) a été rarement rapporté chez des patients traités par Ilaris, principalement chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS). Les patients atteints de DRESS peuvent nécessiter une hospitalisation, car cette affection peut être fatale. Si des signes et symptômes de DRESS sont présents et si une autre étiologie ne peut être établie, Ilaris ne doit pas être réadministré et un autre traitement doit être envisagé.

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

Aucune étude formelle d'interactions entre canakinumab et d'autres médicaments n'a été réalisée.

Une incidence accrue d'infections graves a été observée lors de l'administration d'un médicament inhibiteur de l'IL-1 autre que le canakinumab en association avec des médicaments inhibiteurs du TNF. En raison de la majoration du risque d'infections graves, l'administration du canakinumab avec des médicaments inhibiteurs du TNF est déconseillée.

L'expression des enzymes hépatiques CYP450 peut être inhibée par les cytokines responsables de la réponse inflammatoire, comme l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta). Dans le cas d'un traitement par un puissant inhibiteur de cytokines, comme le canakinumab, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée. Ce fait revêt une importance clinique pour les substrats des enzymes CYP450 à index thérapeutique étroit, pour lesquels la dose doit être ajustée individuellement. Lors de l'initiation d'un traitement par canakinumab chez les patients traités avec ce type de médicaments, une surveillance thérapeutique des effets ou de la concentration en substance active devra être effectuée et, si nécessaire, la dose individuelle du médicament devra être ajustée.

Il n'existe actuellement aucune donnée de l'impact des vaccins vivants ou de la transmission secondaire d'une infection par ceux-ci chez les patients traités par canakinumab. En conséquence, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant un traitement par canakinumab, sauf si les bénéfices l'emportent nettement sur les risques. Dans le cas où une vaccination par un vaccin vivant s'avérerait nécessaire après la mise en route du traitement par canakinumab, il est recommandé de respecter un délai minimum de 3 mois après la dernière injection de canakinumab et avant la suivante (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'une étude menée chez des volontaires sains adultes ont démontré qu'une dose unique de 300 mg de canakinumab n'affectait pas l'induction et la persistance des réponses immunitaires à anticorps après une vaccination antigrippale ou après un vaccin anti-méningococcique à base de protéines glycosylées.

Les résultats d'une étude en ouvert, de 56 semaines menée chez des enfants atteints de CAPS, âgés de 4 ans et moins ont démontré que tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile, ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine

En cas de traitement par canakinumab, les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration.

Grossesse

Les données concernant l'utilisation du canakinumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects (voir rubrique 5.3). Le risque pour le fœtus et/ou la mère est inconnu. Les femmes enceintes ou désirant l'être ne doivent être traitées qu'une fois le rapport bénéfice/risque soigneusement évalué.

Les études chez l'animal montrent que le canakinumab traverse la barrière placentaire et a été détecté chez le fœtus. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme, cependant, le canakinumab est une immunoglobuline de classe G (IgG1), un passage transplacentaire est attendu. Les conséquences cliniques ne sont pas connues. L'administration de vaccins vivants à des nouveau-nés exposés au canakinumab in utero n'est pas recommandée pendant les 16 semaines suivant la dernière injection de canakinumab administrée à la mère pendant la grossesse. Il doit être demandé aux femmes ayant reçu du canakinumab pendant leur grossesse d'en informer le médecin de leur nouveau-né avant que celui-ci ne soit vacciné.

Allaitement

Le passage du canakinumab dans le lait maternel humain n'est pas connu. La décision d'allaiter pendant le traitement par canakinumab ne doit donc être prise qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Des études menées chez l'animal ont montré qu'un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'avait pas d'effets indésirables sur le développement des souriceaux allaités et que cet anticorps leur était transmis (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Aucune étude formelle des effets potentiels du canakinumab sur la fertilité humaine n'a été réalisée. Le canakinumab n'a pas eu d'effet sur les paramètres de fertilité des singes mâles marmoset (*C. jacchus*). Un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des souris mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

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

Ilaris a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par Ilaris peut entraîner des étourdissements/vertiges ou une asthénie (voir rubrique 4.8). Les patients qui ressentent de tels symptômes durant le traitement par Ilaris doivent attendre que ceux-ci aient complètement disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement des infections des voies respiratoires supérieures. Aucun impact sur le type ou la fréquence des effets indésirables n'a été observé lors de traitements à long terme.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par canakinumab (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités par canakinumab (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés selon le système de classification par organe MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : 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). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Indications: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, AJIs, arthrite goutteuse
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections du tractus respiratoire (y compris pneumonie, bronchite, grippe, infection virale, sinusite, rhinite, pharyngite, angine, rhino-pharyngite, infection respiratoire haute) Infection de l'oreille Cellulite Gastro-entérite Infection urinaire
Fréquent	Candidose vulvovaginale
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses/vertiges
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale haute ¹
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Reaction au site d'injection
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie ¹
Fréquent	Douleurs musculo-squelettiques ¹ Dorsalgie ²
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue/asthénie ²
Investigations	
Très fréquent	Diminution de la clairance rénale de la créatinine ^{1,3} Protéinurie ^{1,4} Leucopénie ^{1,5}
Fréquent	Neutropénie ⁵
Peu fréquent	Diminution du nombre de plaquettes ⁵
¹ Chez les patients atteints d'AJIs ² Chez les patients atteints d'arthrite goutteuse ³ Sur la base de la clairance estimée de la créatinine, la plupart étaient transitoires ⁴ La plupart des cas concernait une protéinurie transitoire par bandelette montrant la présence de trace à 1 + ⁵ Voir les informations supplémentaires ci-dessous	

Maladie de Still (AJIs et MSA)

Analyse poolée AJIs et MSA

Au total, 445 patients atteints d'AJIs âgés de 2 à < 20 ans ont reçu le canakinumab dans les études cliniques, dont 321 patients âgés de 2 à < 12 ans, 88 patients âgés de 12 à < 16 ans, et 36 patients âgés de 16 à < 20 ans. Une analyse de sécurité poolée de tous les patients atteints d'AJIs a montré que dans le sous-groupe de jeunes adultes atteints d'AJIs et âgés de 16 à ≤ 20 ans, le profil de tolérance du canakinumab était en accord avec celui observé chez des patients atteints d'AJIs âgés de moins de 16 ans. Dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo (GDE01T) menée chez 36 patients adultes (âgés de 22 à 70 ans), le profil de tolérance de canakinumab chez les patients atteints de MSA était similaire à ce qui a été observé chez les patients atteints d'AJIs.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Données à long terme et anomalies biologiques chez les patients atteints de CAPS

Durant les essais cliniques menés avec canakinumab chez les patients atteints de CAPS, une augmentation des valeurs moyennes de l'hémoglobine a été observée ainsi qu'une diminution des valeurs moyennes pour les globules blancs, les neutrophiles et les plaquettes.

De rares cas d'élévations des transaminases ont été observés chez des patients atteints de CAPS.

Des élévations légères et asymptomatiques de la bilirubinémie ont été observées chez des patients atteints de CAPS traités par Ilaris, sans élévation concomitante des transaminases.

Lors des études en ouvert à long terme avec escalade de dose, la survenue d'infections (gastroentérite, infection du tractus respiratoire, y compris haute), les vomissements et les étourdissements ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg que dans les groupes avec d'autres doses.

Anomalies biologiques chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF

Neutrophiles

Bien que des réductions du nombre de neutrophiles de Grade ≥ 2 se soient produites chez 6,5 % des patients (fréquent) ainsi que des réductions de Grade 1 chez 9,5 % des patients, les réductions sont généralement transitoires et il n'y a pas eu d'infection associée à une neutropénie identifiée comme effet indésirable.

Plaquettes

Bien que des réductions du nombre de plaquettes (≥ Grade 2) se soient produites chez 0,6 % des patients, le saignement n'a pas été identifié comme étant un effet indésirable. Une réduction légère et transitoire du nombre de plaquettes de Grade 1 s'est produite chez 15,9 % des patients sans effet indésirable à type de saignement.

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'AJIs

Hématologie

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de globules blancs (GB) à ≤ 0,8 x LIN a été rapportée chez 33 patients (16,5 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de 1 x 10⁹/l a été rapportée chez 12 patients (6,0 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de plaquettes (< LIN) a été observée chez 19 patients (9,5 %).

ALAT/ASAT

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une augmentation de l'ALAT et/ou de l'ASAT à plus de 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée chez 19 patients (9,5 %).

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'arthrite goutteuse

Hématologie

Une diminution du nombre de globules blancs (GB) à $\leq 0,8$ x limite inférieure de la normale (LIN) a été rapportée chez 6,7 % des patients traités par canakinumab *versus* 1,4 % des patients traités par l'acétonide de triamcinolone. Lors des essais comparatifs, une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de $1 \times 10^9/l$ a été rapportée chez 2 % des patients. Des cas isolés de NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ ont également été observés (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques contrôlés contre un produit actif menés chez des patients atteints d'arthrite goutteuse, une diminution légère ($< \text{LIN}$ et $> 75 \times 10^9/l$) et transitoire du nombre de plaquettes a été observée à une incidence plus élevée (12,7 %) avec canakinumab *versus* le comparateur (7,7 %).

Acide urique

Dans les essais comparatifs menés dans l'arthrite goutteuse, des augmentations du taux d'acide urique (0,7 mg/dl à 12 semaines et 0,5 mg/dl à 24 semaines) ont été observées après le traitement par canakinumab. Dans une autre étude, parmi les patients initialement placés sous THU, aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée. Aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée dans les essais cliniques menés dans des populations de patients non atteints d'arthrite goutteuse (voir rubrique 5.1).

ALAT/ASAT

Des augmentations de la moyenne et de la médiane de l'alanine aminotransférase (ALAT), respectivement de 3,0 U/l et 2,0 U/l, et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), respectivement de 2,7 U/l et 2,0 U/l, entre le début et la fin de l'étude ont été observées dans les groupes traités par canakinumab *versus* le(s) groupe(s) traité(s) par l'acétonide de triamcinolone ; cependant l'incidence des modifications cliniquement significatives (≥ 3 x limite supérieure de la normale (LSN)) a été plus élevée chez les patients traités par l'acétonide de triamcinolone (2,5 % pour l'ASAT comme pour l'ALAT) que chez les patients traités par canakinumab (1,6 % pour l'ALAT et 0,8 % pour l'ASAT).

Triglycérides

Dans les essais contrôlés versus comparateur actif menés dans l'arthrite goutteuse, il y a eu une augmentation moyenne des triglycérides de +33,5 mg/dl chez les patients traités par canakinumab *versus* une diminution modeste de -3,1 mg/dl avec l'acétonide de triamcinolone. Le taux de patients avec une augmentation des triglycérides > 5 x limite supérieure de la normale (LSN) a été de 2,4 % avec canakinumab et de 0,7 % avec l'acétonide de triamcinolone. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Données à long terme provenant d'une étude observationnelle

Au total, 243 patients atteints de CAPS (85 patients pédiatriques âgés de ≥ 2 à ≤ 17 ans et 158 patients adultes âgés de ≥ 18 ans) ont été traités par canakinumab selon la pratique clinique de routine et ont été inclus dans un registre à long terme (exposition moyenne au canakinumab de 3,8 ans). Dans ce registre, le profil de tolérance du canakinumab, observé après un traitement à long terme, était conforme à celui observé dans les études interventionnelles menées chez les patients atteints de CAPS.

Population pédiatrique

80 patients pédiatriques présentant un CAPS (âgés de 2 à 17 ans) ont reçu du canakinumab dans les études interventionnelles. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil de sécurité et de tolérance du canakinumab dans la population pédiatrique comparativement à la population générale présentant un CAPS (composée de patients adultes et d'enfants, N = 211), y compris concernant la fréquence et la sévérité des épisodes infectieux. Les infections les plus fréquemment rapportées ont été les infections respiratoires hautes.

En outre, 6 patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans ont été évalués dans une petite étude clinique en ouvert. Le profil de sécurité du canakinumab était similaire à celui observé chez les patients âgés de 2 ans et plus.

102 patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD ou de FMF (âgés de 2 à 17 ans) ont reçu du canakinumab dans une étude de 16 semaines. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil de sécurité d'emploi et de tolérance du canakinumab chez les patients pédiatriques comparativement à celui observé dans la population générale.

Population âgée

Il n'y a pas de différence significative du profil de sécurité d'emploi chez les patients âgés ≥ 65 ans.

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

Les cas rapportés de surdosage sont limités. Dans les études cliniques précoces, des patients ainsi que des volontaires sains ont reçu des doses allant jusqu'à 10 mg/kg, administrées par voie intra-veineuse ou sous-cutanée, sans signe de toxicité aiguë.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance visant à mettre en évidence tout signe ou symptôme d'effets indésirables qui nécessiteraient l'instauration immédiate d'un traitement symptomatique adapté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs des interleukines, Code ATC : L04AC08

Mécanisme d'action

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) humaine d'isotype IgG1/ κ . Le canakinumab se lie avec une haute affinité à l'IL-1 bêta humaine et neutralise son activité biologique en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL-1, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL-1 bêta et la synthèse de médiateurs inflammatoires.

Effets pharmacodynamiques

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF

Lors des études cliniques, il a été observé chez les patients atteints de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF qui présentaient une surproduction non contrôlée de l'IL-1 bêta, une réponse rapide et prolongée au traitement par le canakinumab ; des paramètres biologiques comme une élévation du taux de protéine C réactive (CRP) et de protéine amyloïde sérique A (SAA), un nombre élevé de neutrophiles et de plaquettes et une hyperleucocytose s'étant rapidement normalisés.

Maladie de Still (AJIs et MSA)

La maladie de Still de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique systémique sont des maladies auto-inflammatoires sévères, médiées par l'immunité innée par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires, dont l'une des principales est l'IL-1-bêta.

Les manifestations habituelles de l'AJIs et de la MSA comprennent notamment de la fièvre, des éruptions, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, une polysérosite et une arthrite. Le traitement par le canakinumab entraîne une amélioration rapide et prolongée des manifestations aussi bien articulaires que systémiques de l'AJIs, avec une réduction significative du nombre d'articulations inflammatoires, la résolution rapide de la fièvre et une réduction des marqueurs biologiques de la phase aiguë de l'inflammation chez la majorité des patients (voir Efficacité et sécurité clinique).

Arthrite goutteuse

La crise d'arthrite goutteuse est déclenchée par la présence de cristaux d'acide urique (urate monosodique monohydraté) dans l'articulation et les tissus voisins, ce qui entraîne la production par les macrophages résidents d'IL-1 bêta via le complexe « inflammasome NALP3 ». L'activation des macrophages et la surproduction concomitante d'IL-1 bêta entraînent une réponse inflammatoire aiguë douloureuse. D'autres activateurs du système immunitaire inné, tels que les agonistes endogènes des récepteurs toll-like, peuvent contribuer à l'activation de la transcription du gène de l'IL-1 bêta, déclenchant alors une crise d'arthrite goutteuse. Après le traitement par le canakinumab, les marqueurs inflammatoires CRP ou SAA et les signes d'inflammation aiguë (par exemple, douleurs, gonflement, rougeur) dans l'articulation affectée disparaissent rapidement.

Efficacité et sécurité cliniques

CAPS

L'efficacité et la sécurité d'utilisation du canakinumab ont été démontrées sur un total de 211 patients adultes et pédiatriques atteints de CAPS qui présentaient des niveaux variables de sévérité de la maladie et différents phénotypes (incluant FCAS/FCU, MWS et NOMID/CINCA). Seuls les patients avec une mutation NLRP3 confirmée ont été inclus dans l'étude pivotale.

Dans l'étude de phase I/II, le délai d'action du traitement par canakinumab a été rapide, avec la disparition ou une amélioration clinique significative des symptômes dans les 24 heures suivant l'administration. L'augmentation des paramètres biologiques comme les taux de CRP et de SAA, de neutrophiles et de plaquettes s'est rapidement normalisée en quelques jours après l'injection de canakinumab.

L'étude pivotale était une étude multicentrique de 48 semaines différenciée en trois phases, une période en ouvert de 8 semaines (partie I), une période randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 24 semaines (partie II) et une période en ouvert de 16 semaines (partie III). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'utilisation et la tolérance du canakinumab (150 mg ou 2 mg/kg toutes les 8 semaines) chez les patients atteints de CAPS.

- Partie I : une réponse complète au traitement par canakinumab à la fois clinique et sur les biomarqueurs (définie par un critère composite associant l'évaluation globale de la maladie auto-inflammatoire par le médecin, des lésions cutanées inférieure ou égale au score minimal et des taux de CRP ou SAA < 10 mg/litre) a été observée chez 97 % des patients et est apparue dans les 7 jours suivant le début du traitement. Des améliorations significatives de l'évaluation clinique de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin ont été observées : évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire, évaluation des lésions cutanées (éruptions urticariennes), arthralgies, myalgies, céphalées/migraine, conjonctivite, fatigue/malaise, évaluation des autres symptômes associés et évaluation des symptômes par le patient.
- Partie II : durant cette phase de l'étude pivotale, le critère principal était défini comme le pourcentage de patients présentant une rechute/poussée de la maladie : aucun (0%) des patients randomisés sous canakinumab n'a fait de poussées en comparaison avec le pourcentage de 81 % des patients randomisés sous placebo.
- Partie III : chez les patients sous placebo dans la partie II qui avaient présenté des poussées, les réponses cliniques et biologiques ont été restaurées et maintenues après l'administration du canakinumab durant la phase d'extension en ouvert.

Tableau 2 Tableau résumé de l'efficacité durant l'étude pivotale de phase III contrôlée contre placebo (partie II)

Période contrôlée contre placebo (partie II) de l'étude pivotale de phase III			
	Canakinumab N = 15 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	Valeur <i>P</i>
Critère principal (poussées)			
Pourcentage de patients ayant présenté une poussée de la maladie dans la partie II	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
Marqueurs inflammatoires*			
Protéine C réactive, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Serum Amyloïde A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modification moyenne (médiane) depuis le début de la partie II			

Deux études de phase III à long terme, non contrôlées, en ouvert, ont été réalisées. L'une d'elles était une étude de sécurité, de tolérance et d'efficacité du canakinumab chez des patients atteints de CAPS. La durée totale de traitement a été comprise entre 6 mois et 2 ans. L'autre étude était une étude en ouvert destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du canakinumab chez des patients japonais atteints de CAPS pendant 24 semaines, avec une phase d'extension allant jusqu'à 48 semaines. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients sans rechute à la semaine 24, y compris les patients chez qui la dose avait été augmentée.

Dans l'analyse d'efficacité poolée de ces deux études, 65,6 % des patients n'ayant pas été préalablement traités par le canakinumab ont obtenu une réponse complète avec la dose de 150 mg ou 2 mg/kg, tandis que 85,2 % des patients obtenaient une réponse complète quelle que soit la dose. Parmi les patients traités par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg (voire plus), 43,8 % ont obtenu une réponse complète. Une réponse complète a été observée moins fréquemment chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans (57,1 %) que chez les enfants plus âgés et les adultes. Parmi les patients ayant obtenu une réponse complète, 89,3 % ont maintenu la réponse sans présenter de rechute.

L'expérience chez les patients ayant obtenu une réponse complète après escalade de dose jusqu'à 600 mg (8 mg/kg) toutes les 8 semaines suggère qu'une dose plus forte pourrait être bénéfique chez les patients n'obtenant pas de réponse complète ou ne maintenant pas la réponse complète aux doses recommandées (dose de 150 mg ou 2 mg/kg chez les patients pesant ≥ 15 kg et ≤ 40 kg). La dose a été plus souvent augmentée chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans et chez les patients présentant des symptômes de NOMID/CINCA comparativement aux patients atteints de FCAS ou de MWS.

Un registre observationnel sur 6 ans a été mis en place afin de collecter des données à long terme sur la tolérance et l'efficacité du traitement par canakinumab dans la pratique clinique de routine chez des enfants et des adultes atteints de CAPS. L'étude a inclus 243 patients atteints de CAPS (dont 85 patients de moins de 18 ans). L'activité de la maladie a été évaluée comme absente ou modérée chez plus de 90% des patients à tous les moments d'évaluation au cours de l'étude, et les valeurs médianes des marqueurs sérologiques d'inflammation (CRP et SAA) étaient normaux (< 10 mg/litre) à tous les moments d'évaluation au cours de l'étude. Bien qu'environ 22% des patients ayant reçu canakinumab ait nécessité une adaptation de dose, seul un faible pourcentage de patients (1,2%) a interrompu le traitement par canakinumab en raison d'un manque d'efficacité.

Population pédiatrique

Au total, 80 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans (dont la moitié environ ont été traités avec une posologie adaptée en fonction du poids) ont été inclus dans les études interventionnelles CAPS avec canakinumab. Globalement, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance du canakinumab chez les patients pédiatriques comparativement à celui observé dans la population générale atteinte de CAPS. La majorité des patients pédiatriques ont obtenu une amélioration des symptômes cliniques et des marqueurs objectifs de l'inflammation (par exemple, SAA et CRP).

Une étude de 56 semaines, en ouvert, a été menée pour évaluer l'efficacité, la sécurité et le profil de tolérance du canakinumab chez des enfants atteints de CAPS, âgés de 4 ans et moins. Dix-sept patients (dont 6 patients âgés de moins de 2 ans) ont été évalués, après utilisation de doses initiales en fonction de leur poids de 2-8 mg/kg. Cette étude a également évalué l'effet du canakinumab sur le développement des anticorps après des vaccinations infantiles recommandées. Aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de moins de 2 ans et les patients âgés de 2 ans et plus. Tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile (N=7), ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

TRAPS, HIDS/MKD et FMF

L'efficacité et la sécurité d'emploi du canakinumab dans le traitement de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF ont été démontrées par une seule étude pivotale de phase III en 4 parties (N2301) avec trois cohortes de maladies distinctes.

- Partie I : les patients de chaque cohorte âgés de 2 ans et plus ont été admis en période de sélection de 12 semaines au cours de laquelle on pouvait vérifier l'apparition d'une poussée de la maladie.
- Partie II : les patients présentant une poussée ont été randomisés pour une période de traitement de 16 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, au cours de laquelle ils ont reçu soit 150 mg de canakinumab (2 mg/kg pour les patients pesant ≤ 40 kg) par voie sous-cutanée (s.c.) soit un placebo toutes les 4 semaines. Les patients âgés de > 28 jours mais < 2 ans ont été admis à participer directement à l'étude dans un bras ouvert de la Partie II en tant que patients non randomisés (et ont été exclus de l'analyse d'efficacité primaire).
- Partie III : les patients ayant reçu 16 semaines de traitement et classés comme répondeurs ont été à nouveau randomisés pendant une période en double aveugle de 24 semaines au cours de laquelle ils ont reçu canakinumab 150 mg (2 mg/kg pour les patients ≤ 40 kg) s.c. ou un placebo toutes les 8 semaines.
- Partie IV : tous les patients de la Partie III traités par canakinumab étaient éligibles pour participer à un programme d'extension du traitement en ouvert pendant une période de 72 semaines.

Un total de 185 patients âgés de 28 jours et plus ont été inclus et un total de 181 patients âgés de 2 ans et plus ont été randomisés dans la partie II de l'étude.

Le critère principal d'efficacité de la période de traitement randomisé (Partie II) était la proportion de répondeurs avec résolution de la poussée initiale le jour 15 au sein de chaque cohorte et qui ne présentaient pas de nouvelle poussée pendant le reste de la période de traitement de 16 semaines (défini comme réponse complète). La résolution de la poussée initiale a été définie comme le fait d'avoir une évaluation globale par le médecin (EGM) du score d'activité de la maladie < 2 (« maladie minimale ou absente ») et un taux de protéine C réactive (CRP) dans les limites de la normale (≤ 10 mg/l) ou une réduction ≥ 70 % par rapport à la valeur à l'inclusion. Une nouvelle poussée était définie comme étant un score EGM ≥ 2 (« maladie légère, modérée ou sévère ») et un CRP ≥ 30 mg/l. Les critères d'évaluation secondaires, tous basés sur les résultats à la semaine 16 (fin de la Partie II), incluaient la proportion de patients ayant obtenu un score EGM < 2 , la proportion de patients en rémission sérologique (définie comme CRP ≤ 10 mg/l), et la proportion de patients présentant un taux de protéine amyloïde sérique A (SAA) normalisé (défini comme SAA ≤ 10 mg/l).

Pour le critère principal d'efficacité, canakinumab était supérieur au placebo pour les trois cohortes de maladies. Canakinumab a démontré également une efficacité supérieure comparativement au placebo pour les critères d'évaluation secondaires de EGM < 2 et CRP ≤ 10 mg/l dans les trois cohortes. Une proportion plus importante de patients présentaient un taux de SAA normalisé (≤ 10 mg/l) la semaine 16 avec le traitement par canakinumab comparativement au placebo dans les trois cohortes, avec une différence statistiquement significative observée chez les patients atteints de TRAPS (voir Tableau 3 ci-dessous présentant les résultats de l'étude).

Tableau 3 Tableau résumé de l'efficacité dans l'étude pivotale de phase III randomisée, contrôlée contre placebo (Partie II)

Période contrôlée contre placebo (partie II) de l'étude pivotale randomisée de phase III			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valeur p
Critère principal (poussée de maladie) - Proportion de patients qui présentaient une disparition de la poussée initiale le jour 15 et qui ne présentaient pas de nouvelle poussée pendant le reste de la période de traitement de 16 semaines			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	< 0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Critères d'évaluation secondaires (maladie et marqueurs inflammatoires)			
Évaluation globale par le médecin			
< 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
Protéine C réactive ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	< 0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Protéine amyloïde sérique A			
≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n = nombre de répondants ; N = nombre de patients évaluables			
* Indique une différence statistiquement significative (unilatérale) au niveau 0,025 sur la base du test exact de Fisher			
** Indique une différence statistiquement significative (unilatérale) au niveau 0,025 sur la base du modèle de régression logistique avec le groupe traité et l'EGM, CRP ou SAA à l'inclusion, respectivement, en tant que variables explicatives pour chaque cohorte			

Augmentation de la dose

Dans la Partie II de l'étude, les patients traités par canakinumab qui présentaient une persistance de la maladie ont reçu une dose supplémentaire de 150 mg (ou de 2 mg/kg pour les patients ≤ 40 kg) au cours du premier mois. Cette dose supplémentaire a pu être administrée dès le 7^e jour après la première dose de traitement. Tous les patients dont la dose a été augmentée ont continué de recevoir la dose augmentée de 300 mg (ou 4 mg/kg pour les patients ≤ 40 kg) toutes les 4 semaines.

Dans une analyse exploratoire du critère principal, il a été observé que chez les patients présentant une réponse insuffisante après la première dose, une augmentation de la dose au cours du premier mois à une dose de 300 mg (ou 4 mg/kg) toutes les 4 semaines améliorerait davantage le contrôle des poussées, réduisait l'activité de la maladie et ramenait la CRP et la SAA à des taux normaux.

Patients pédiatriques :

Deux patients atteints de HIDS/MKD non randomisés âgés de > 28 jours mais de < 2 ans ont été inclus dans l'étude et ont reçu du canakinumab. Un patient présentait une résolution de la poussée initiale au jour 15 après avoir reçu une seule dose de canakinumab 2 mg/kg, mais a arrêté le traitement après cette première dose en raison d'événements indésirables graves (pancytopenie et insuffisance hépatique). Ce patient présentait lors de l'inclusion dans l'étude un antécédent de purpura thrombocytopénique immun et une maladie associée à une fonction hépatique anormale. Le second patient a reçu une dose initiale de canakinumab de 2 mg/kg et une dose supplémentaire de 2 mg/kg la semaine 3, et a vu sa dose augmenter la semaine 5 pour recevoir une dose de 4 mg/kg administrée toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de la Partie II de l'étude. La résolution de la poussée de la maladie a été atteinte la semaine 5 et le patient n'avait présenté aucune nouvelle poussée à la fin de la Partie II de l'étude (semaine 16).

Maladie de Still (AJIs et MSA)

AJIs

L'efficacité du canakinumab dans le traitement de l'AJIs active a été évaluée dans deux études pivotales de phase III (G2305 et G2301). Les patients inclus étaient âgés de 2 à moins de 20 ans (âge moyen de 8,5 ans et durée moyenne de la maladie de 3,5 ans lors de l'inclusion) et étaient atteints de maladie active, définie comme au moins 2 articulations présentant une arthrite active, de la fièvre et un taux de CRP élevé.

Etude G2305

L'étude G2305 était une étude de 4 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité à court terme du canakinumab chez 84 patients randomisés pour recevoir une dose unique de 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) de canakinumab ou un placebo. L'objectif principal était la proportion de patients ayant obtenu au jour 15 une amélioration d'au moins 30 % des critères de réponse pédiatrique de l'American College of Rheumatology (ACR) adaptés pour inclure l'absence de fièvre. Le traitement par canakinumab a amélioré tous les scores de réponse ACR pédiatrique *versus* placebo aux jours 15 et 29 (Tableau 4).

Tableau 4 Réponse ACR pédiatrique et statut de la maladie aux jours 15 et 29

	Jour 15		Jour 29	
	Canakinumab N = 43	Placebo N = 41	Canakinumab N = 43	Placebo N = 41
ACR 30	84 %	10 %	81 %	10 %
ACR 50	67 %	5 %	79 %	5 %
ACR 70	61 %	2 %	67 %	2 %
ACR 90	42 %	0 %	47 %	2 %
ACR 100	33 %	0 %	33 %	2 %
Maladie inactive	33 %	0 %	30 %	0 %
La différence entre les traitements pour tous les scores ACR était significative ($p \leq 0,0001$)				

Les résultats pour les différentes composantes de la réponse ACR pédiatrique adaptée, incluant les composantes systémiques et articulaires, étaient cohérents avec les résultats de la réponse ACR globale. Au jour 15, la modification médiane du nombre d'articulations avec arthrite active et limitation de la mobilité par rapport à l'inclusion a été respectivement de -67 % et -73 % avec canakinumab (N = 43) *versus* une modification médiane respectivement de 0 % et 0 % avec le placebo (N = 41). La modification moyenne du score de douleur (échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm) au jour 15 a été de -50,0 mm avec canakinumab (N = 43) *versus* +4,5 mm avec le placebo (N = 25). La modification moyenne du score de douleur chez les patients traités par canakinumab au jour 29 était cohérente avec les résultats précédents.

Etude G2301

L'étude G2301 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de prévention des poussées par canakinumab. L'étude était composée de deux parties, avec deux critères principaux d'évaluation indépendants (succès de la réduction des doses de corticoïdes et délai de survenue d'une poussée). Dans la Partie I (en ouvert), 177 patients ont été inclus et ont reçu 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) de canakinumab administrés toutes les 4 semaines jusqu'à 32 semaines. Les patients de la Partie II (en double aveugle) ont reçu soit canakinumab 4 mg/kg soit un placebo toutes les 4 semaines jusqu'à la survenue de 37 poussées.

Réduction progressive de la dose de corticoïdes :

Sur les 128 patients inclus au total dans la Partie I qui recevaient des corticoïdes, 92 ont tenté une réduction progressive des corticoïdes. Cinquante-sept (62 %) des 92 patients ayant tenté une réduction progressive ont réussi à réduire leur dose de corticoïdes et 42 (46 %) ont arrêté les corticoïdes.

Délai de survenue d'une poussée :

Les patients traités par canakinumab dans la Partie II ont obtenu une réduction de 64 % du risque de survenue d'une poussée par rapport aux patients du groupe placebo (risque relatif de 0,36 ; IC à 95 % : 0,17 à 0,75 ; $p = 0,0032$). Soixante-trois des 100 patients inclus dans la Partie II, qu'ils aient été randomisés pour recevoir le placebo ou le canakinumab, n'ont pas présenté de poussée au cours de la période d'observation (jusqu'à 80 semaines au maximum).

Résultats relatifs à la santé et à la qualité de vie dans les études G2305 et G2301

Le traitement par canakinumab a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes des capacités physiques et de la qualité de vie des patients. Dans l'étude G2305, l'amélioration moyenne des scores du questionnaire d'évaluation de la santé de l'enfant (Childhood Health Assessment Questionnaire) a été de 0,69 avec canakinumab *versus* placebo, ce qui représente 3,6 fois la différence minimale cliniquement pertinente de 0,19 ($p = 0,0002$). L'amélioration médiane entre l'inclusion et la fin de la Partie I de l'étude G2301 a été de 0,88 (79 %). Des améliorations statistiquement significatives des scores du questionnaire sur la santé de l'enfant (Child Health Questionnaire-PF50) ont été rapportées avec canakinumab *versus* placebo dans l'étude G2305 (bien-être physique, $p = 0,0012$; bien-être psychosocial, $p = 0,0017$).

Analyse d'efficacité poolée

Les données des 12 premières semaines de traitement par canakinumab dans les études G2305, G2301 et de l'étude d'extension ont été poolées afin d'évaluer le maintien de l'efficacité. Ces données ont montré des améliorations de la réponse ACR pédiatrique adaptée et de ses composantes entre l'inclusion et la semaine 12 similaires à celles observées dans l'étude contrôlée contre placebo (G2305). A la semaine 12, les réponses ACR pédiatriques adaptées 30, 50, 70, 90 et 100 ont été de 70 %, 69 %, 61 %, 49 % et 30 % respectivement, et 28 % des patients avaient une maladie inactive ($N = 178$).

Bien que limitées, les données issues des essais cliniques suggèrent que les patients ne répondant pas au tocilizumab ou à l'anakinra pourraient répondre au canakinumab.

Etude G2301E1

L'efficacité observée dans les études G2305 et G2301 s'est maintenue dans l'étude d'extension à long terme en ouvert G2301E1. Parmi les 270 patients de l'étude atteints d'AJIs, 147 patients avaient reçu un traitement par canakinumab dans les études G2305 ou G2301 (Cohorte I), et 123 patients étaient naïfs de traitement par canakinumab (Cohorte II). Les patients de la Cohorte I ont été traités pendant une durée médiane de 3,2 ans (jusqu'à 5,2 ans), et les patients de la Cohorte II ont été traités pendant une durée médiane d'1,8 ans (jusqu'à 2,8 ans). Dans l'étude d'extension, tous les patients ont reçu 4 mg/kg de canakinumab (jusqu'à un maximum de 300 mg) toutes les 4 semaines. Dans les deux cohortes, les patients qui étaient répondeurs et bien contrôlés (définis rétrospectivement par une réponse ACR90 adaptée à la pédiatrie) et qui ne nécessitaient pas l'utilisation concomitante d'un corticostéroïde étaient autorisés à diminuer leur dose de canakinumab à 2 mg/kg toutes les 4 semaines (62/270 ; 23%).

Etude G2306

L'étude G2306 était une étude en ouvert permettant d'évaluer le maintien de la réponse au traitement avec réduction de dose de canakinumab (2 mg/kg toutes les 4 semaines) ou avec prolongation de l'intervalle d'administration des doses (4 mg/kg toutes les 8 semaines) chez les patients atteints d'AJIs ayant reçu 4 mg/kg de canakinumab toutes les 4 semaines. Soixante-quinze patients âgés de 2 à 22 ans ayant maintenu une maladie inactive pendant au moins 6 mois consécutifs (rémission clinique) avec du canakinumab en monothérapie, incluant les patients ayant maintenu une maladie inactive malgré l'arrêt de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes et/ou méthotrexate pendant au moins 4 semaines, ont été randomisés afin de recevoir canakinumab 2 mg/kg toutes les 4 semaines (N=38) ou canakinumab 4 mg/kg toutes les 8 semaines (N=37). Après 24 semaines, 71% (27/38) des patients ayant reçu une dose réduite (2 mg/kg toutes les 4 semaines) et 84% (31/37) des patients ayant bénéficié d'une prolongation de l'intervalle d'administration (4 mg/kg toutes les 8 semaines) ont été capables de maintenir une maladie inactive pendant 6 mois. Parmi les patients en rémission clinique ayant continué avec une réduction supplémentaire de dose (1 mg/kg toutes les 4 semaines) ou une prolongation supplémentaire de l'intervalle d'administration (4 mg/kg toutes les 12 semaines), respectivement 93% (26/28) et 91% (30/33) des patients ont été capables de maintenir une maladie inactive pendant 6 mois. Les patients ayant maintenu une maladie inactive pendant 6 mois supplémentaires avec ce plus faible régime de dose ont été autorisés à arrêter canakinumab. Dans l'ensemble, 33% (25/75) des patients randomisés dans les bras de réduction de dose ou de prolongation de l'intervalle de prise ont pu arrêter leur traitement par canakinumab et maintenir la maladie inactive pendant 6 mois. Le taux d'événements indésirables dans les deux bras de traitement était similaire au taux observé chez les patients traités par canakinumab 4 mg/kg toutes les 4 semaines.

MSA

Dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo, l'efficacité de canakinumab 4 mg/kg (jusqu'à un maximum de 300 mg) administré toutes les 4 semaines chez 36 patients atteints de MSA (âgés de 22 à 70 ans) était comparable à celle observée chez les patients atteints d'AJIs. Dans l'étude GDE01T, un pourcentage plus élevé de patients (12/18, 66,7%) du groupe canakinumab par rapport au groupe placebo (7/17, 41,2%) a obtenu une amélioration par rapport à l'inclusion du score DAS28-ESR (*Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*) de $> 1,2$ à la semaine 12, ce qui n'atteint pas le niveau de différence statistiquement significative (*odds ratio* 2,86, différence de traitement [%] 25,49 [IC 95% : 9,43-55,80]). A la semaine 4, 7 des 18 patients (38,9%) traités par canakinumab étaient déjà en rémission selon le score DAS28-ESR contre 2 des 17 patients (11,8%) sous placebo. Ces données sont conformes aux résultats d'une analyse d'efficacité poolée sur 418 patients atteints d'AJIs qui a montré que l'efficacité de canakinumab dans un sous-groupe de patients atteints d'AJIs et âgés de 16 à < 20 ans (n=34) était similaire à l'efficacité observée chez les patients âgés de moins de 16 ans (n=384).

Arthrite goutteuse

L'efficacité du canakinumab pour le traitement des crises aiguës d'arthrite goutteuse a été démontrée par deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre un produit actif, réalisées chez des patients présentant des crises d'arthrite goutteuse fréquentes (≥ 3 crises au cours des 12 mois précédents) ne pouvant pas utiliser d'AINS ou de colchicine (en raison d'une contre-indication, d'une intolérance ou d'un manque d'efficacité). Les études ont duré 12 semaines, suivies d'une extension en double aveugle de 12 semaines. Au total, 225 patients ont été traités par canakinumab 150 mg en sous-cutané et 229 patients ont été traités par l'acétonide de triamcinolone (AT) 40 mg en intramusculaire lors de l'inclusion dans l'étude puis en cas de nouvelle crise. Le nombre moyen de crises d'arthrite goutteuse dans les 12 mois précédents était de 6,5. Plus de 85% des patients présentaient une comorbidité, tels que hypertension (60%), diabète (15%), maladie cardiaque ischémique (12%), et insuffisance rénale chronique de stade ≥ 3 (25%). Environ un tiers des patients (76 [33,8%] dans le groupe canakinumab et 84 [36,7%] dans le groupe acétonide de triamcinolone) présentait une incapacité documentée (intolérance, contre-indication, absence de réponse) à utiliser un AINS ou de la colchicine. Un traitement concomitant par THU a été rapporté par 42% des patients à l'entrée dans les études.

Les co-critères principaux d'évaluation étaient les suivants : (i) intensité de la douleur liée à l'arthrite goutteuse (échelle visuelle analogique, EVA) 72 heures après l'administration, et (ii) délai de survenue de la première nouvelle crise d'arthrite goutteuse.

Dans la population totale étudiée, l'intensité de la douleur a été statistiquement significativement plus faible avec canakinumab 150 mg qu'avec l'acétonide de triamcinolone à 72 heures. Canakinumab diminue également le risque de crises ultérieures (voir Tableau 5).

Les résultats d'efficacité chez les patients ne pouvant utiliser ni AINS ni colchicine et qui bénéficiaient d'un THU, étaient en échec sous THU ou présentaient une contre-indication au THU (N=101) ont été cohérents avec ceux observés dans la population totale étudiée, avec une différence statistiquement significative *versus* acétonide de triamcinolone dans l'intensité de la douleur à 72 heures (-10,2 mm ; p=0,0208) et dans la réduction du risque de crises ultérieures (Risque relatif 0,39 ; p=0,0047 à 24 semaines)

Les résultats d'efficacité dans un sous-groupe plus restreint, limité aux utilisateurs de THU (N=62), sont présentés dans le tableau 5. Le traitement par canakinumab a entraîné une diminution de la douleur et a réduit le risque de crises ultérieures chez les patients traités par THU et qui ne pouvaient pas recevoir d'AINS ou de colchicine, bien que la différence observée *versus* acétonide de triamcinolone ait été moins prononcée que dans la population totale étudiée.

Tableau 5 Efficacité dans la population totale étudiée et chez les patients traités par THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine

Critère d'évaluation de l'efficacité	Population totale étudiée ; N=454	Patients sous THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine N=62
Efficacité du traitement des crises d'arthrite goutteuse mesurée à partir de l'intensité de la douleur (EVA) à 72 h		
Différence estimée des moyennes des moindres carrés par rapport à l'acétonide de triamcinolone	-10,7	-3,8
IC	(-15,4 ; -6,0)	(-16,7 ; 9,1)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001*	p=0,2798
Réduction du risque de crises ultérieures d'arthrite goutteuse mesurée à partir du délai de survenue de la première nouvelle crise (24 semaines)		
Risque relatif par rapport à l'acétonide de triamcinolone	0,44	0,71
IC	(0,32 ; 0,60)	(0,29 ; 1,77)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001*	p=0,2337
* indique une valeur de p significative $\leq 0,025$		

Les résultats de sécurité ont montré une augmentation de l'incidence des événements indésirables pour le canakinumab comparativement à l'acétonide de triamcinolone, avec 66% vs 53% de patients ayant rapporté un événement indésirable et 20% vs 10% de patients ayant rapporté un événement indésirable infectieux sur 24 semaines.

Population âgée

Dans l'ensemble, le profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance du canakinumab chez les patients âgés ≥ 65 ans a été comparable à celui des patients âgés < 65 ans.

Patients sous traitement hypo-uricémiant (THU)

Dans les études cliniques, canakinumab a été administré sans encombre avec un THU. Dans la population totale étudiée, les patients sous THU ont montré une différence sous traitement moins prononcée à la fois de la réduction de la douleur et du risque de crises ultérieures en comparaison aux patients qui n'étaient pas sous THU.

Immunogénicité

Des anticorps contre canakinumab ont été observés chez environ 1,5 %, 3 % et 2 % des patients traités par canakinumab respectivement pour un CAPS, pour une AJIs et pour une arthrite goutteuse. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté. Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'événements indésirables n'a été observée.

Il n'a pas été détecté d'anticorps dirigés contre canakinumab chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF et traités aux doses de 150 mg et 300 mg pendant 16 semaines.

Population pédiatrique

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a réalisé quatre plans d'investigation pédiatrique pour canakinumab (dans les CAPS, l'AJIs, la FMF – HIDS/MKD et les TRAPS respectivement). Les informations sur le produit ont été mises à jour pour inclure les résultats d'études réalisées avec canakinumab dans la population pédiatrique.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec canakinumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite goutteuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

CAPS

Absorption

Le pic de concentration sérique (C_{max}) du canakinumab a été atteint environ 7 jours après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg chez des patients adultes atteints de CAPS. La demi-vie terminale moyenne était de 26 jours. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{inf} après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané chez un patient adulte type atteint de CAPS (70 kg) ont été de 15,9 $\mu\text{g/ml}$ et 708 $\mu\text{g}^*\text{j/ml}$. La biodisponibilité absolue du canakinumab administré par voie sous-cutanée a été estimée à 66 %. Les paramètres d'exposition (tels que l' ASC et la C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses compris entre 0,30 mg/kg et 10,0 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse ou de 150 mg à 600 mg en injection sous-cutanée. Les valeurs d'exposition prédites à l'état d'équilibre ($C_{min,EE}$, $C_{max,EE}$, $AUC_{EE,8s}$) après une administration sous-cutanée de 150 mg (ou 2 mg/kg respectivement) toutes les 8 semaines ont été légèrement plus élevées dans la catégorie de poids de 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}^*\text{j/ml}$) que dans les catégories de poids strictement inférieures à 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}^*\text{j/ml}$) et strictement supérieures à 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}^*\text{j/ml}$). Le taux d'accumulation attendu était de 1,3 après 6 mois d'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 8 semaines.

Distribution

Le canakinumab se lie à l'IL-1 bêta sérique. Le volume de distribution (V_{ss}) du canakinumab varie en fonction du poids corporel. Il a été estimé à 6,2 litres chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg.

Élimination

La clairance apparente (CL/F) du canakinumab augmente avec le poids corporel. Elle a été estimée à 0,17 l/j chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg et à 0,11 l/j chez un patient atteint d'AJIs pesant 33 kg. Après prise en compte des différences de poids corporel, aucune différence cliniquement significative des propriétés pharmacocinétiques du canakinumab n'a été observée entre les patients atteints de CAPS et les patients atteints d'AJIs.

Après administration répétée, il n'a été mis en évidence ni une augmentation de la clairance ni une modification au cours du temps des paramètres pharmacocinétiques du canakinumab. Il n'a été observé aucune différence pharmacocinétique liée au sexe ou à l'âge lors de l'ajustement de la dose en fonction du poids.

TRAPS, HIDS/MKD et FMF

La biodisponibilité chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF n'a pas été déterminée directement. La clairance apparente (CL/F) dans la population de patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF avec un poids corporel de 55 kg (0,14 l/d) était comparable à la population de patients atteints de CAPS avec un poids corporel de 70 kg (0,17 l/d). Le volume de distribution apparent (V/F) était de 4,96 l avec un poids corporel de 55 kg.

Après administration sous-cutanée répétée de 150 mg toutes les 4 semaines, il a été estimé que la concentration minimale de canakinumab à la semaine 16 (C_{\min}) était de $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. L' ASC_{tau} estimée à l'état d'équilibre était de $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Population atteinte de la maladie de Still (AJIs et MSA)

La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'AJIs n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'AJIs et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j par kg). Le volume de distribution apparent par kg (V/F par kg) était de 0,14 l/kg. Les rares données de pharmacocinétique (PK) chez les patients atteints de MSA suggèrent que la PK de canakinumab est similaire à celle observée chez les patients atteints d'AJIs et chez les autres populations de patients.

Après une administration répétée de 4 mg/kg toutes les 4 semaines, le taux d'accumulation du canakinumab était de 1,6 chez les patients atteints d'AJIs. L'état d'équilibre était atteint après 110 jours. La moyenne globale attendue (\pm écart-type) pour la C_{\min} EE, C_{\max} ,EE, et l' $ASC_{\text{EE},4\text{s}}$ était respectivement de $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ et $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$.

L' $ASC_{\text{EE},4\text{s}}$ dans chaque groupe d'âge a été de 692, 615, 707 et 742 $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$ pour les groupes d'âge respectifs de 2-3, 4-5, 6-11 et 12-19 ans. Après stratification en fonction du poids, une exposition médiane inférieure (30-40%) était observée avec une C_{\min} EE (11,4 vs 19 $\mu\text{g/ml}$) et une ASC_{EE} (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$) pour la catégorie de poids la plus basse (≤ 40 kg) vs la catégorie de poids la plus haute (> 40 kg).

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que les propriétés pharmacocinétiques du canakinumab chez les jeunes adultes atteints d'AJIs âgés de 16 à 20 ans étaient similaires à celles observées chez les patients de moins de 16 ans. Les expositions au canakinumab prévues à l'état d'équilibre à une dose de 4 mg/kg (maximum 300 mg) chez des patients de plus de 20 ans étaient comparables à celle des patients AJIs de moins de 20 ans.

Population atteinte d'arthrite goutteuse

La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'arthrite goutteuse n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'arthrite goutteuse et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j/kg). L'exposition moyenne chez un patient type atteint d'arthrite goutteuse (93 kg) après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané (C_{\max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ et ASC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$) a été plus faible que chez un patient type atteint de CAPS pesant 70 kg (15,9 $\mu\text{g/ml}$ et 708 $\mu\text{g}\cdot\text{j/ml}$). Cela est cohérent avec l'augmentation de la CL/F observée avec l'augmentation du poids corporel.

Le taux d'accumulation attendu était de 1,1 après l'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 12 semaines.

Population pédiatrique

Les concentrations maximales de canakinumab ont été atteintes 2 à 7 jours (T_{max}) après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg ou de 2 mg/kg de canakinumab chez des patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus. La demi-vie terminale était comprise dans l'intervalle de 22,9 jours à 25,7 jours, similaire aux paramètres pharmacocinétiques observés chez l'adulte. Etablie à partir de l'analyse modèle pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du canakinumab chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans a été similaire à celle observée chez les patients âgés de 4 ans ou plus. Il a été estimé que le niveau d'absorption sous-cutanée diminuait avec l'âge et apparaissait être plus rapide chez les patients les plus jeunes. En conséquence, le T_{max} était plus précoce (3,6 jours) chez les patients atteints d'AJIs les plus jeunes (2-3 ans) par rapports aux patients atteints d'AJIs les plus âgés (12-19 ans : T_{max} de 6 jours). La biodisponibilité (ASC_{EE}) n'était pas affectée.

Une analyse pharmacocinétique complémentaire a démontré que la pharmacocinétique du canakinumab chez 6 patients pédiatriques atteints de CAPS âgés de moins de 2 ans était similaire à la pharmacocinétique chez les patients âgés de 2-4 ans. Sur la base de l'analyse de modélisation pharmacocinétique de population, les expositions attendues après une dose de 2 mg/kg étaient comparables au sein des groupes CAPS d'âge pédiatrique, mais étaient environ 40% plus faibles chez les patients pédiatriques de très faible poids (par exemple, 10 kg) que chez les patients adultes (dose de 150 mg). Ceci est cohérent avec les observations d'exposition plus élevée dans les groupes de poids corporel plus élevé des patients CAPS.

Chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF, les paramètres d'exposition (concentrations résiduelles) étaient comparables au sein des groupes d'âge de 2 à < 20 ans après administration sous-cutanée de canakinumab 2 mg/kg toutes les 4 semaines.

Les propriétés pharmacocinétiques sont similaires dans les populations pédiatriques atteintes de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et d'AJIs.

Population âgée

Aucune modification des paramètres pharmacocinétiques basée sur la clairance ou le volume de distribution n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes âgés < 65 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de réactivité croisée, de toxicité par administration répétée, d'immunotoxicité, de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude formelle de cancérogenèse avec le canakinumab n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution injectable dans un flacon (verre de type I) avec bouchon (caoutchouc chlorobutyle laminé) et capsule flip-off (aluminium).

Boîte contenant 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ilaris 150 mg/ml solution injectable est fourni en flacon à usage unique pour utilisation individuelle.

Instructions pour l'administration

Laisser le flacon se réchauffer jusqu'à atteindre la température ambiante avant l'injection. La solution ne doit quasiment pas présenter de particules visibles et doit être limpide à opalescente. La solution doit être incolore ou peut avoir une légère teinte jaune-brunâtre. A l'aide d'une aiguille 18G ou 21G x2 pouces (ou d'une aiguille similaire disponible sur le marché) et une seringue de 1 ml prélever avec précaution le volume nécessaire en fonction de la dose à administrer. Une fois que le volume nécessaire a été prélevé, reboucher puis retirer l'aiguille de prélèvement de la seringue et fixer une aiguille 27G x 0,5 pouce (ou une aiguille similaire disponible sur le marché) pour injecter immédiatement la solution par voie sous-cutanée.

Élimination

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/09/564/004

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

Date de première autorisation: 23 octobre 2009

Date du dernier renouvellement: 06 juin 2019

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 <http://www.ema.europa.eu>