

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>ILARIS<sup>MD</sup>

canakinumab injectable

Solution pour injection sous-cutanée à 150 mg/1 mL

Agent immunomodulateur, un inhibiteur sélectif de l'interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ )

Code ATC : L04AC08

Novartis Pharma Canada inc.  
700, rue Saint-Hubert, bureau 100  
Montréal (Québec)  
H2Y 0C1

Date d'approbation initiale :  
26 février 2010

Date de révision :  
10 novembre 2022

Version Novartis :  
16 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 265618

ILARIS est une marque déposée.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	[2021-02]
4 Posologie et Administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	[2021-02]
4 Posologie et Administration, 4.4 Administration	[2021-02]
7 Mise en garde et Précautions	[2021-02]

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	13

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	15
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	31
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .....	32
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	33
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>36</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	36
9.3	Interactions médicament-comportement.....	36
9.4	Interactions médicament-médicament.....	36
9.5	Interactions médicament-aliment.....	36
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	36
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	37
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>37</b>
10.1	Mode d'action .....	37
10.2	Pharmacodynamie .....	37
10.3	Pharmacocinétique .....	37
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>39</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>39</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>40</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>40</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>41</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	41
14.3	Immunogénicité .....	56
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>56</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>56</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>65</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

ILARIS<sup>MD</sup> (canakinumab) est un inhibiteur de l'interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ ) indiqué dans le traitement des syndromes auto-inflammatoires de fièvre périodique suivants.

#### **Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)**

ILARIS est indiqué chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 2 ans pour la prise en charge continue des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), y compris :

- le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS), encore appelé *urticaire familiale au froid* (FCU);
- le syndrome de Muckle-Wells (MWS);

ILARIS peut également être utilisé pour la prise en charge de la maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal (NOMID), ou *syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire* (CINCA). Les données cliniques n'ont pas confirmé l'amélioration des symptômes du système nerveux chez les patients présentant ce phénotype.

#### **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) chez les adultes et les enfants.

#### **Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD)**

ILARIS est indiqué dans le traitement du syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) chez les adultes et les enfants.

#### **Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)**

ILARIS est indiqué dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) chez les adultes et les enfants.

ILARIS peut être administré en monothérapie ou en association avec la colchicine.

ILARIS est également indiqué dans le traitement de l'affection suivante :

#### **Maladie de Still**

ILARIS est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active incluant l'arthrite juvénile idiopathique systémique évolutive (AJIS) chez les patients âgés de 2 ans et plus, et la maladie de Still de l'adulte.

##### **1.1 Enfants**

###### **Enfants (< 18 ans) :**

*CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF* : En raison d'un manque de données cliniques, le traitement par Ilaris n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

*AJIS* : L'innocuité et l'efficacité d'Ilaris n'ont pas été établies chez les patients de moins de 2 ans et ayant un poids corporel inférieur à 9 kg.

## 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Un nombre insuffisant de personnes âgées de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur Ilaris pour déterminer si celles-ci répondent différemment au médicament que les sujets plus jeunes.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- Chez les personnes présentant une hypersensibilité au canakinumab, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour en connaître la liste complète, voir la section [6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage](#) . Un risque de réaction d'hypersensibilité, qui n'est pas rare lors de l'administration de protéines injectables, ne peut être exclu.
- Chez les patients atteints d'infections graves évolutives (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Infections graves](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La poursuite du traitement par Ilaris chez les patients dont l'état clinique ne s'améliore pas doit être remise en question par le professionnel de la santé traitant.

### 4.1 Considérations posologiques

Populations particulières

- Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience clinique chez ce type de patients est toutefois limitée.
- Insuffisance hépatique : L'emploi d'Ilaris n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique.
- Enfants (< 18 ans):

*CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF* : Le traitement par Ilaris n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

*AJIS* : L'innocuité et l'efficacité d'Ilaris chez les patients de moins de 2 ans et ayant un poids corporel inférieur à 9 kg n'ont pas été établies.

- Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées. L'expérience clinique chez ce type de patients est toutefois limitée.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

*Posologie chez les patients atteints de CAPS*

**La dose initiale d'Ilaris recommandée chez les patients atteints de CAPS est de :**

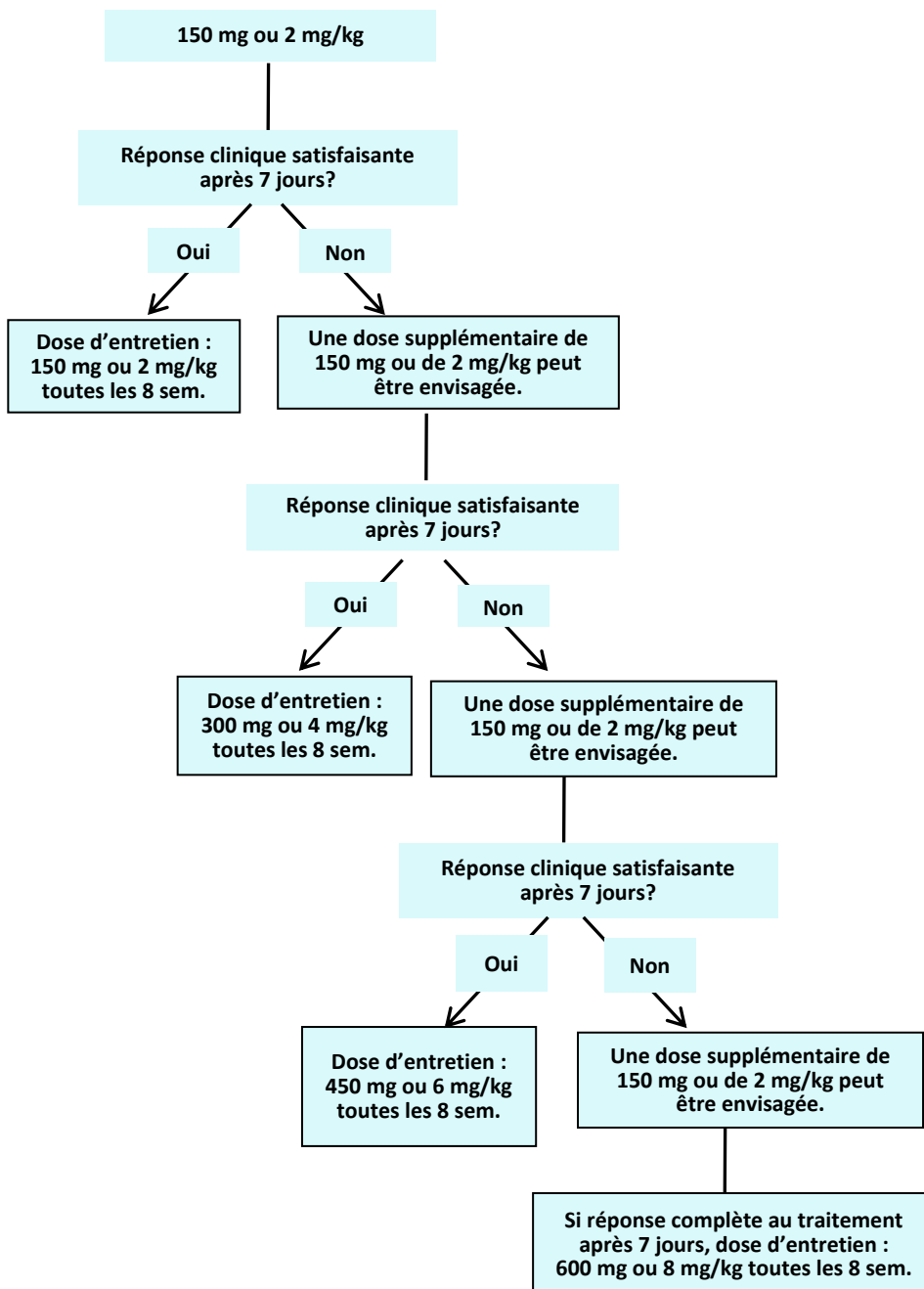
- 150 mg chez ceux qui pèsent plus de 40 kg;
- 2 mg/kg chez ceux qui pèsent entre 15 et 40 kg.

Si, 7 jours après l'administration de la première dose, une réponse clinique satisfaisante (disparition de l'éruption cutanée et d'autres symptômes inflammatoires généralisés) n'a pas été obtenue, on peut

augmenter la dose de manière individuelle par paliers de 150 mg ou de 2 mg/kg en allouant entre chaque augmentation une période d'observation de la réponse au traitement **d'au moins 1 semaine, jusqu'à concurrence d'un maximum de 600 mg (chez ceux qui pèsent plus de 40 kg) ou de 8 mg/kg (chez ceux qui pèsent entre 15 et 40 kg).**

Si la dose augmentée permet d'obtenir une réponse complète au traitement, cette dose doit être maintenue et administrée toutes les 8 semaines.

**Adultes et enfants de 2 ans ou plus pesant au moins 15 kg**



Il faut envisager l'arrêt du traitement si l'effet thérapeutique demeure inadéquat.

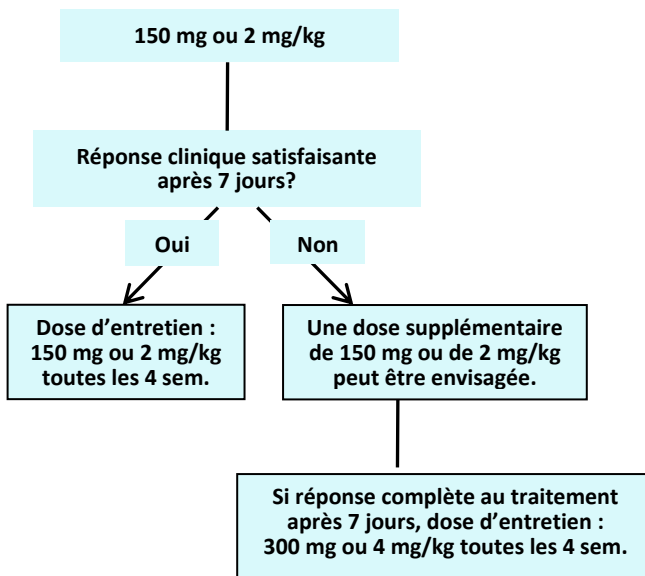
### Posologie dans le traitement du TRAPS, du HIDS/MKD et de la FMF

Dans le traitement du TRAPS, du HIDS/MKD et de la FMF la dose initiale recommandée d'Illaris est de :

- 150 mg chez ceux dont le poids corporel est > 40 kg; et de
- 2 mg/kg chez ceux dont le poids corporel est ≤ 40 kg.

Il s'agit d'une dose unique administrée par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Si, après l'administration de la première dose, on n'obtient pas une réponse clinique satisfaisante, une seconde dose d'Illaris de 150 mg ou de 2 mg/kg peut être administrée. Si, par la suite, on obtient une réponse complète au traitement (activité de la maladie absente ou minime), on doit maintenir la dose augmentée à 300 mg ou à 4 mg/kg toutes les 4 semaines.



### Posologie chez les patients atteints de la maladie de Still (AJIS et maladie de Still de l'adulte)

La dose recommandée d'Illaris chez les patients atteints de la maladie de Still dont le poids corporel est > 9 kg est de 4 mg/kg (jusqu'à concurrence de 300 mg) administrés toutes les 4 semaines par injection sous-cutanée.

#### 4.4 Administration

Le traitement par Illaris doit être amorcé et supervisé par un professionnel de la santé spécialisé dans le diagnostic et le traitement des CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et/ou de la maladie de Still (AJIS et maladie de Still de l'adulte).

Les patients ou les aidants peuvent injecter Illaris après avoir suivi une formation adéquate sur la technique d'injection, si leur professionnel de la santé juge cette pratique appropriée. Un suivi médical peut alors être réalisé, si nécessaire.

La solution pour injection Illaris à 150 mg/1 mL est présentée dans un flacon à usage unique et

individuel.

On doit jeter tout produit inutilisé et tous les déchets selon les exigences régionales.

Avant l'injection, laisser reposer le flacon non ouvert jusqu'à ce que la solution atteigne la température ambiante. Ne pas exposer le flacon à la chaleur. La solution doit être exempte de toute particule visible et claire ou opalescente. La solution doit être sans couleur ou avoir une légère teinte jaune brunâtre. Ne pas utiliser la solution si des particules y sont présentes.

Avec une seringue de 1 mL et une aiguille de format approprié, extraire doucement le volume requis selon la dose à administrer. Injecter par voie sous-cutanée au moyen d'une aiguille de 0,5 pouce de calibre 27. Une fois le bouchon percé, la solution doit être utilisée immédiatement.

Il faut éviter de faire l'injection dans du tissu cicatriciel, car l'exposition au médicament pourrait être inadéquate.

## 5 SURDOSAGE

Les cas de surdosage sont peu nombreux. Lors des premiers essais cliniques, on a administré, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, des doses ayant atteint 10 mg/kg à des patients et à des volontaires sains sans observer de manifestation de toxicité aiguë. En cas de surdose, on doit demeurer à l'affût de signes et de symptômes d'effets indésirables et, si pareilles réactions se manifestent, recourir au traitement symptomatique indiqué.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution pour injection de 150 mg/ 1mL de canakinumab	Mannitol, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Aucun agent de conservation n'a été ajouté.

Ilaris est offert en flacon de verre incolore stérile à usage unique d'une capacité de 2 mL muni d'un bouchon gris, scellé au moyen d'un opercule en aluminium et recouvert d'un bouchon de plastique rabattable. Chaque flacon contient 150 mg/ 1 mL de canakinumab se présentant sous la forme d'une solution claire ou légèrement opalescente, sans couleur ou faiblement teintée jaune brunâtre. Un



volume allant jusqu'à 1,0 mL peut être extrait du flacon afin de produire une solution contenant 150 mg de canakinumab pour administration sous-cutanée seulement.

## Description

Ilaris (canakinumab) est un anticorps monoclonal génétiquement modifié entièrement humain appartenant à la sous-classe d'isotype IgG1/κ qui se lie avec une forte affinité à l'interleukine 1 bêta (IL 1β). Il est exprimé dans une lignée cellulaire SP2/0-Ag14 de souris et se compose de 2 chaînes lourdes de 447 (ou de 448) résidus et de 2 chaînes légères de 214 résidus. Sa masse moléculaire est de 145 kDa. Le canakinumab agit en se liant à l'IL-1β et en l'inactivant. Il inhibe ainsi les phénomènes se produisant en aval de la voie de signalisation de l'IL 1β.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### *Infections graves*

Ilaris est associé à une fréquence accrue d'infections graves. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes et les symptômes d'infection durant et après le traitement par Ilaris. Les professionnels de la santé doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils administrent Ilaris à des patients atteints d'infections, ayant des antécédents d'infections récidivantes ou dont l'état sous-jacent les prédispose à une infection. Le traitement par Ilaris ne devrait pas être amorcé ni poursuivi chez des patients présentant une infection évolutive nécessitant une intervention médicale.

Des infections graves ont été observées chez 28,6 % des sujets du groupe d'âge de 2 à 3 ans et chez 21,4 % des sujets du groupe d'âge de 4 à 11 ans, comparativement à 2,7 % des patients adultes présentant des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). La gravité du phénotype et de la maladie chez les jeunes enfants pourrait expliquer en partie cette différence.

L'administration concomitante d'Ilaris et d'un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'est pas recommandée, car elle pourrait augmenter le risque d'infections graves (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Des cas isolés d'infection inhabituelle ou opportuniste (notamment aspergillose, infections mycobactériennes atypiques et zona) ont été signalés durant le traitement par Ilaris, mais il n'y a eu aucun cas confirmé d'infection opportuniste chez les patients atteints de CAPS. L'existence d'un lien de cause à effet entre Ilaris et ces événements ne peut être exclue.

#### *Dépistage de la tuberculose*

Les médicaments qui affectent le système immunitaire en bloquant le facteur de nécrose tumorale (TNF) ont été associés à un accroissement du risque de réactivation d'une tuberculose latente. Il est possible que la prise de médicaments qui inhibent l'IL-1 tels qu'Ilaris fasse augmenter le risque de tuberculose ou d'autres infections opportunistes ou atypiques.

Avant l'amorce d'un traitement immunomodulateur, y compris Ilaris, les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose latente. Ilaris n'a pas été étudié chez des patients dont le test de dépistage de la tuberculose s'est révélé positif, et l'innocuité d'Ilaris chez les patients présentant une tuberculose latente demeure inconnue. Les patients dont le test de dépistage de la tuberculose s'est révélé positif doivent recevoir un traitement médical standard avant d'entreprendre le traitement par

Ilaris.

Chez environ 12 % des patients atteints de CAPS ayant subi un test cutané à la tuberculine (TCT) au cours des études cliniques, les tests de suivi réalisés ont produit un résultat positif au cours du traitement par Ilaris sans qu'on observe de signe clinique de tuberculose latente ou évolutive. Avant la mise en route du traitement, tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation visant le dépistage de la tuberculose latente ou évolutive. Chez les patients adultes, en particulier, cette évaluation doit comprendre la prise d'une anamnèse détaillée et l'administration de tests de dépistage appropriés. Il faut surveiller étroitement la présence de signes et de symptômes de tuberculose chez les patients pendant et après le traitement par Ilaris. Dans l'éventualité où un résultat négatif au TCT se transforme en résultat positif, il faut envisager d'autres moyens de dépistage de la tuberculose, surtout chez les patients exposés à un risque élevé.

### **Affections malignes**

Des cas d'affections malignes ont été signalés chez les patients traités par Ilaris. On ignore si le traitement par un agent anti-interleukine-1 (IL-1) joue un rôle dans l'apparition d'affections malignes.

### **Cardiovasculaire**

Au cours d'études cliniques menées dans le CAPS, des variations notables des tensions artérielles systolique et diastolique par rapport au début de l'étude ont été observées plus fréquemment chez les patients du groupe recevant le canakinumab que chez les patients du groupe placebo. Il faut surveiller la tension artérielle des patients traités par Ilaris (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Signes vitaux et manifestations physiques](#)).

### **Effet toxique sur les organes lymphoïdes**

Une hyperplasie minime à légère de la rate et des nœuds lymphatiques a été observée, quoique peu fréquemment, au cours des études chez l'animal. En présence d'une hypertrophie des organes lymphoïdes (nœuds lymphatiques et rate) chez les patients traités par Ilaris, il faut en chercher la cause.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

*Fonction hépatique* : Des cas rares de légère élévation temporaire et asymptomatique des taux sériques de transaminases ou de bilirubine ont été observés lors d'essais cliniques menés dans le CAPS (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Manifestations hépatobiliaires et Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques](#)).

### **Neutropénie**

Des cas de neutropénie (nombre absolu de neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/L$ ) ont été observés lors de l'emploi de médicaments inhibant l'IL-1, y compris Ilaris. Le traitement par Ilaris ne doit pas être entrepris chez les patients neutropéniques. Une numération des neutrophiles est recommandée avant l'amorce du traitement, après 1 ou 2 mois, puis périodiquement durant le traitement par Ilaris. En cas d'apparition d'une neutropénie, une surveillance étroite du nombre absolu de neutrophiles est de mise et l'arrêt du traitement doit être envisagé.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité à Ilaris ont été rapportées. La majorité de ces réactions étaient de faible intensité. Durant les essais cliniques, aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique attribuable au traitement avec le canakinumab n'a été signalée. Toutefois, le risque de réaction

d'hypersensibilité grave, qui n'est pas rare lors de l'administration de protéines injectables, ne peut être exclu (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Surveillance et tests de laboratoire (CAPS)**

Une surveillance annuelle des modifications du bilan lipidique est recommandée.

### **Syndrome d'activation des macrophages chez les patients atteints de la maladie de Still (AJIS et la maladie de Still de l'adulte)**

Le syndrome d'activation des macrophages (SAM) est un trouble potentiellement mortel qui peut survenir chez les patients atteints de maladies rhumatismales, en particulier de la maladie de Still, et qui doit être traité de manière agressive. Les professionnels de la santé doivent prêter attention aux symptômes d'infection et aux signes d'aggravation de la maladie de Still, puisqu'il s'agit d'éléments déclencheurs connus du SAM. Onze cas de SAM ont été observés chez 201 patients atteints d'AJIS traités par Ilaris dans le cadre d'essais cliniques. Selon l'expérience acquise lors des essais cliniques, Ilaris n'accroîtrait pas la fréquence des cas de SAM chez les patients atteints de la maladie de Still, mais il est impossible de tirer de conclusions définitives sur ce plan.

### **Vaccinations**

Les vaccins vivants ne doivent pas être inoculés aux personnes traitées par Ilaris (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Comme Ilaris peut interférer avec la réponse immunitaire normale aux nouveaux antigènes, il est possible que la vaccination ne soit pas efficace chez les patients traités par Ilaris. On ne possède aucune donnée sur l'efficacité des vaccins contenant des antigènes inactivés (morts) chez les patients recevant Ilaris.

Avant d'entreprendre le traitement par Ilaris, les adultes et les enfants doivent recevoir tous les vaccins recommandés, s'il y a lieu, y compris le vaccin antipneumococcique et le vaccin antigrippal inactivé. Une production d'anticorps normale en réaction à la vaccination au moyen d'antigènes grippaux et méningococciques a été observée chez des adultes en bonne santé ayant participé à une étude portant spécifiquement sur cet aspect.

#### **7.1 Populations particulières**

*Patients atteints d'insuffisance rénale* : Aucune étude formelle n'a été menée pour examiner la pharmacocinétique d'Ilaris administré par voie sous-cutanée à des patients atteints d'insuffisance rénale.

*Patients atteints d'insuffisance hépatique* : Aucune étude formelle n'a été menée pour examiner la pharmacocinétique d'Ilaris administré par voie sous-cutanée à des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

##### **7.1.1 Femmes enceintes**

*Femmes enceintes et femmes aptes à procréer* : Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée sur l'utilisation d'Ilaris chez la femme enceinte ou apte à procréer. Il existe peu de données sur l'administration d'Ilaris chez cette population. Les femmes doivent utiliser un moyen contraceptif efficace durant le traitement par Ilaris et pendant les 3 mois suivant la prise de la dernière dose.

On a observé une variation significative de la taille de la portée des ouistitis ayant reçu 150 mg/kg de canakinumab. Les gestations comptant un seul rejeton, qui n'ont pas été observées (0 %) chez les femelles du groupe témoin, sont passées à 21 % dans le groupe traité, et les gestations comptant 3 rejetons comptaient pour 45 % des gestations dans le groupe témoin et 7 % dans le groupe traité. Cette variation pourrait indiquer une baisse de la fertilité. De plus, un retard de l'ossification a été observé chez la souris lors de l'étude 0680148. Comme les études sur la reproduction réalisées chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, on ignore quel est le risque chez le fœtus ou la mère. Par conséquent, Ilaris ne devrait pas être administré à une femme enceinte ou qui désire le devenir, sauf en cas d'absolue nécessité (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Selon des études menées chez l'animal, le canakinumab traverse la barrière placentaire et est décelable dans le fœtus. On ne dispose pas de données chez l'humain, mais, étant donné que le canakinumab est une immunoglobuline de la classe G (IgG1), on s'attend qu'il y ait transfert transplacentaire. L'incidence clinique de ce transfert est inconnue. Cela dit, l'administration de vaccins vivants à des nourrissons exposés au canakinumab in utero n'est pas recommandée dans les 16 semaines qui suivent la dernière dose d'Ilaris qu'a reçue la mère avant l'accouchement. On doit aviser les femmes qui ont reçu Ilaris durant leur grossesse d'en informer le professionnel de la santé de leur bébé avant l'administration de tout vaccin à leur nourrisson.

### 7.1.2 Allaitement

On ignore si le canakinumab passe dans le lait maternel. Les études menées chez l'animal ont révélé qu'un anticorps IL-1  $\beta$  antimurin murin n'avait pas d'effet indésirable sur le développement des sourceaux allaités, tout en leur étant transféré (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Il est déconseillé d'allaiter lors d'un traitement par Ilaris.

### 7.1.3 Enfants

#### Enfants (< 18 ans) :

*CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF* : En raison d'un manque de données cliniques, le traitement par Ilaris n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

*AJIS* : L'innocuité et l'efficacité d'Ilaris n'ont pas été établies chez les patients de moins de 2 ans et ayant un poids corporel inférieur à 9 kg.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Un nombre insuffisant de personnes âgées de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur Ilaris pour déterminer si celles-ci répondent de façon différente au médicament que les sujets plus jeunes.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### Syndromes de fièvre périodique

##### Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

Les données décrites dans la présente section ont été relevées chez 194 adultes et enfants atteints de CAPS (31 cas de FCAS, 110 cas de MWS, 52 cas de NOMID et 1 cas d'urticaire au froid mal classé) après l'administration d'Illaris dans le cadre d'études contrôlées ou non par placebo. Cent soixante-dix-sept (177) patients ont reçu Illaris pendant au moins 24 semaines, 127 pendant au moins 48 semaines et 8 pendant au moins 144 semaines. Un total de 16 patients se sont plaints d'effets indésirables graves associés au médicament au cours du programme d'essais cliniques menés dans le CAPS, notamment : vertige (2 patients), élévation du taux de transaminases (1 patient) et infection (13 patients). Au nombre des infections survenues, il y avait 3 cas de pneumonie considérés comme typiques et traités avec succès, un cas d'abcès abdominal survenu après une appendicectomie, une bronchite, une cellulite, une amygdalite chronique, une infection des voies respiratoires inférieures, une septicémie et une amygdalite. Des infections graves ont été observées chez 2 des sujets (28,6 %) du groupe d'âge de 2 à 3 ans et chez 7 des sujets (25 %) du groupe d'âge de 4 à 11 ans, comparativement à 2,7 % des patients adultes présentant des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). La gravité du phénotype et de la maladie chez les jeunes enfants pourrait expliquer en partie cette différence. Les agents infectieux en cause ont été identifiés comme étant le virus Epstein-Barr, le virus grippal H1N1, le virus ourlien, le parvovirus et Staphylococcus, et aucun d'entre eux n'a été signalé plus d'une fois. Les effets indésirables le plus couramment observés lors de l'administration d'Illaris à des patients atteints de CAPS ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Le traitement prolongé n'a pas influé sur le type ni la fréquence d'effets indésirables. Un (1) patient a cessé de prendre le traitement en raison d'une infection.

##### Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS), syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD), fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

Au total, 169 adultes et enfants atteints du TRAPS, du HIDS/MKD et de la FMF ont reçu Illaris dans le cadre d'un essai clinique pivot de phase III (N2301) comprenant une période de sélection de 12 semaines (première partie) et une période de traitement de 16 semaines à double insu et contrôlée par placebo après répartition aléatoire (deuxième partie). Les patients traités par Illaris ont reçu une dose de 150 mg administrée par voie sous-cutanée ou de 2 mg/kg si leur poids était égal ou inférieur à 40 kg. Le [Tableau 1](#) ci-dessous présente l'innocuité d'Illaris par rapport aux patients qui ont reçu le placebo au cours de la période de traitement de 16 semaines (deuxième partie).

Au cours de la deuxième partie de l'étude, les effets indésirables (EI) le plus fréquemment observés ( $\geq 10$  %) au cours du traitement par Illaris chez les patients atteints du HIDS/MKD, du TRAPS et de la FMF ont été les réactions au point d'injection et la rhinopharyngite. Les effets indésirables (EI) le plus fréquemment observés ( $\geq 3$  %) au cours du traitement par Illaris chez les patients atteints du HIDS/MKD, du TRAPS et de la FMF ont été les suivants : réactions au point d'injection (10,1 %) et infections incluant rhinopharyngite (10,7 %), infection des voies respiratoires supérieures (7,1 %), rhinite (5,3 %), gastroentérite (3,0 %) et pharyngite (3,0 %). Des infections graves (telles que conjonctivite, pneumonie, pharyngite, pharyngoamygdalite) ont été observées chez quelque 2,4 %

(0,03 par 100 journées-patients) des patients atteints du HIDS/MKD, du TRAPS et de la FMF du groupe Ilaris dans la 2<sup>e</sup> partie de l'étude N2301.

La population évaluée sur le plan de l'innocuité comptait 43 patients atteints du TRAPS, 68, du HIDS/MKD et 58, de la FMF, pour une exposition cumulative de 47,61 années-patients. L'exposition cumulative dans le groupe placebo a été de 8,03 années-patients.

**Tableau 1 : Tableau résumant les effets indésirables signalés dans le cadre d'un essai clinique pivot portant sur les syndromes de fièvre périodique (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)**

Effets indésirables du médicament (SOC)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF regroupés	
	Ilaris N = 169 n (%)	Placebo N = 91 n (%)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection (rhinopharyngite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, amygdalite, rhinite, bronchite, infection des voies urinaires, otite, gastroentérite, pharyngite, pneumonie, candidose vulvovaginale, etc.)	72 (42,6 %)	14 (15,4 %)
<b>Organisme entier et point d'administration</b>		
Réactions au point d'injection <sup>1</sup>	17 (10,1 %)	2 (2,2 %)
<b>Épreuves de laboratoire</b>		
Baisse du nombre de neutrophiles (≥ grade 2) <sup>2</sup>	11 (6,5 %)	3 (3,8 %)
Baisse du nombre de plaquettes (≥ grade 2) <sup>3</sup>	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)

<sup>1</sup> Aucune réaction au point d'injection n'a entraîné l'abandon de l'étude.

<sup>2</sup> D'après 168 patients traités par Ilaris et 79 patients ayant reçu le placebo. Un patient a présenté une légère infection connexe des voies respiratoires supérieures.

<sup>3</sup> D'après 169 patients traités par Ilaris et 80 patients ayant reçu le placebo. Aucun saignement connexe n'a été observé.

*Infections et infestations* : Les infections des voies respiratoires supérieures (24,9 %) ont constitué plus de la moitié des cas signalés, suivies des otites et des infections des voies respiratoires inférieures et des infections pulmonaires (4,1 %, respectivement).

*Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques* : Dans la majorité des cas, les anomalies des résultats hématologiques survenues ou qui se sont aggravées au cours de la deuxième partie de l'étude dans les cohortes de patients atteints de la FMF, du HIDS/MKD et du TRAPS ont été des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE) de grade 1 ou 2. Ces anomalies hématologiques étaient pour la plupart des baisses du nombre de neutrophiles, de leucocytes et de plaquettes chez des patients traités par le canakinumab. Un patient atteint du HIDS/MKD et un autre, de TRAPS ont présenté une neutropénie de grade 3, alors qu'un patient atteint du HIDS/MKD a présenté une thrombocytopénie de grade 3.

### **Maladie de Still (AJIS et maladie de Still de l'adulte)**

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent ont été les infections, en particulier des voies respiratoires supérieures. La majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère ou modérée, mais des infections graves ont aussi été observées.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### Syndromes de fièvre périodique

#### Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

Jusqu'à maintenant, 211 sujets atteints de CAPS ont reçu Ilaris incluant 86 enfants (âgés de 28 jours à 17 ans) lors d'essais cliniques maintenant achevés.

L'innocuité d'Illaris a été comparée au placebo dans le cadre d'un essai pivot de phase III (étude D2304) composé d'une période en mode ouvert de 8 semaines (première partie), d'une période de repos thérapeutique de 24 semaines mené à double insu et contrôlée par placebo après répartition aléatoire (deuxième partie) et d'une période en mode ouvert de 16 semaines (troisième partie). Tous les patients ont été traités par Ilaris à raison de 150 mg administrés par voie sous-cutanée ou de 2 mg/kg si leur poids était d'au moins 15 kg, mais d'au plus 40 kg (voir le [Tableau 2](#)).

Au cours de la phase contrôlée par placebo (deuxième partie) de l'étude D2304 (canakinumab; n = 15 vs placebo; n = 16) d'une durée moyenne de 168,4 jours (moyenne de 3 doses) chez les patients sous Ilaris et de 109,9 jours (moyenne de 2,3 doses) chez les patients sous placebo, davantage de patients du groupe traité par le canakinumab que du groupe placebo ont signalé des effets indésirables appartenant aux classes de systèmes, d'appareils ou d'organes suivantes : troubles du système immunitaire (13,3 % vs 0), infections et infestations (80 % vs 56,3 %), lésion, intoxication et complications liées à une intervention (26,7 % vs 12,5 %), troubles du système nerveux (26,7 % vs 0), troubles psychiatriques (20,0 % vs 6,3 %) et troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (33,3 % vs 6,3 %).

Dans le cadre des 5 essais cliniques menés sur le CAPS (**études D2304, A2102, D2306, D2308 et D2201**), cent quatre-vingt-quatorze (194) patients au total ont fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité. Ces patients présentaient un type de CAPS, comprenant 31 cas de FCAS, 110 cas de MWS, 52 cas de NOMID et 1 cas ayant reçu un mauvais diagnostic. Ils étaient âgés de 2 à 91 ans au moment de l'amorce du traitement par le canakinumab L'exposition globale à Ilaris a été établie à 269,46 années-patients et la durée maximale du traitement, à plus de 4 ans. Parmi ces patients, 69 étaient des enfants (âgés de 2 à 17 ans; médiane de 11 ans).

Des événements indésirables ont été signalés chez 88,2 % des patients de l'étude A2102. Lors des différentes parties de l'étude D2304, 82,9 % des patients (première partie), 100 % des patients du groupe canakinumab et 87,5 % des patients du groupe placebo (deuxième partie) et 77,4 % des patients (troisième partie) ont présenté des événements indésirables. Au cours du programme d'essais cliniques menés dans le CAPS, 11 patients au total ont présenté des effets indésirables graves, notamment : vertige (2 patients), rhinopharyngite (3 patients), infection des voies respiratoires supérieures (4 patients) et infection virale (3 patients). Les effets indésirables les plus couramment observés lors de l'administration d'Illaris à des patients atteints de CAPS ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Aucun décès n'a été rapporté lors des 5 essais cliniques sur le traitement des CAPS.

**Tableau 2 : Nombre (%) de patients ayant présenté des événements indésirables, classés selon le**

**principal système, appareil ou organe touché (termes privilégiés); effets indésirables ayant été présentés au cours de la 1<sup>re</sup>, de la 2<sup>e</sup> et de la 3<sup>e</sup> partie de l'étude D2304 et de l'étude entière (population évaluée sur le plan de l'innocuité)**

	1 <sup>re</sup> partie	2 <sup>e</sup> partie	3 <sup>e</sup> partie	Étude entière
<b>Principal système, appareil ou organe touché</b>	<b>ACZ885</b>	<b>ACZ885</b>	<b>Placebo</b>	<b>ACZ885</b>
<b>Terme privilégié</b>	<b>n = 35</b>	<b>n = 15</b>	<b>n = 16</b>	<b>n = 35</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>29 (82,9)</b>	<b>15 (100)</b>	<b>14 (87,5)</b>	<b>24 (77,4)</b>
Appareil digestif	6 (17,1)	6 (40,0)	5 (31,3)	8 (25,8)
Douleur abdominale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)
Douleur abdominale haute	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (12,5)	5 (16,1)
Malaise gastrique	1 (2,9)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nausées	3 (8,6)	1 (6,7)	1 (6,3)	1 (3,2)
Stomatite aphteuse	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (6,3)	1 (3,2)
Ulcération buccale	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (3,2)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	6 (17,1)	3 (20,0)	2 (12,5)	6 (19,4)
Contractures	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (3,2)
Dorsalgie	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)
Douleur aux extrémités	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)
Douleur musculosquelettique	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (6,3)	2 (6,5)
Spasmes	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Appareil respiratoire, thorax et médiastin	5 (14,3)	5 (33,3)	1 (6,3)	5 (16,1)
Congestion des voies respiratoires	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Douleur oropharyngée	1 (2,9)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (3,2)
Épistaxis	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (3,2)
Toux	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infections et infestations	12 (34,3)	12 (80,0)	9 (56,3)	10 (32,3)
Bronchite	3 (8,6)	1 (6,7)	1 (6,3)	0 (0,0)
Gastro-entérite	0 (0,0)	2 (13,3)	1 (6,3)	2 (6,5)
Grippe	1 (2,9)	2 (13,3)	3 (18,8)	0 (0,0)
Herpès labial	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (6,3)	1 (3,2)
Infection des voies urinaires	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	1 (3,2)



Infection virale	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)
Pharyngite	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (6,3)	2 (6,5)	4 (11,4)
Rhinite	4 (11,4)	1 (6,7)	2 (12,5)	0 (0,0)	6 (17,1)
Rhinopharyngite	4 (11,4)	4 (26,7)	2 (12,5)	4 (12,9)	12 (34,3)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention	1 (2,9)	4 (26,7)	2 (12,5)	3 (9,7)	9 (25,7)
Entorse	0 (0,0)	2 (13,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (8,6)
Oreille et labyrinthe	2 (5,7)	1 (6,7)	0 (0,0)	6 (19,4)	8 (22,9)
Acouphène	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (3,2)	2 (5,7)
Vertige	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (9,7)	4 (11,4)
Organisme entier et point d'administration	7 (20,0)	3 (20,0)	3 (18,8)	4 (12,9)	14 (40,0)
Affection pseudo-grippale	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	2 (5,7)
Asthénie	2 (5,7)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)
Paramètres biologiques	3 (8,6)	0 (0,0)	1 (6,3)	2 (6,5)	6 (17,1)
Augmentation du poids	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	4 (11,4)
Peau et tissu sous-cutané	4 (11,4)	1 (6,7)	0 (0,0)	7 (22,6)	10 (28,6)
Acné	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)	2 (5,7)
Érythème	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)	3 (8,6)
Hyperhidrose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)	2 (5,7)
Prurit	1 (2,9)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (3,2)	3 (8,6)
Psychiatrie	1 (2,9)	3 (20,0)	1 (6,3)	2 (6,5)	6 (17,1)
Anxiété	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (5,7)
Dépression	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (3,2)	2 (5,7)
Système nerveux	4 (11,4)	4 (26,7)	0 (0,0)	9 (29,0)	13 (37,1)
Céphalées	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	3 (9,7)	5 (14,3)
Céphalées de tension	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	2 (5,7)
Nystagmus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)	2 (5,7)
Sciatique	1 (2,9)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (6,5)	2 (5,7)
Troubles de la mémoire	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)	2 (5,7)
Vaisseaux	2 (5,7)	2 (13,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (14,3)
Bouffées congestives	1 (2,9)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)
Hématome	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (5,7)

1<sup>e</sup> partie : événements indésirables survenus entre le début de l'étude et la 8<sup>e</sup> semaine.

2<sup>e</sup> partie : événements indésirables survenus entre la 8<sup>e</sup> semaine et la fin de la 2<sup>e</sup> partie.

3<sup>e</sup> partie : événements indésirables survenus entre la 11<sup>e</sup> visite et la fin de l'étude. Étude entière : événements indésirables survenus entre le début et la fin de l'étude. Les effets indésirables (termes privilégiés) de chacune des principales classes de système, d'appareil et d'organe sont présentés en ordre alphabétique.

Au cours des études menées sur le CAPS auxquelles ont participé au total 194 adultes et enfants et durant lesquelles l'exposition moyenne à Ilaris s'est établie à 507,3 jours et des augmentations de la dose ont été effectuées, les infections (89,3 %) (gastroentérite : 21,4 %, infection des voies respiratoires : 10,7 % et infection des voies respiratoires supérieures : 32,1 %), les vomissements (21,4 %) et les étourdissements (17,9 %) ont été signalés plus souvent dans le groupe traité à la dose de 600 mg ou de 8 mg/kg que dans les groupes traités à d'autres doses. Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient comparables dans les différentes cohortes définies en fonction du phénotype et de l'âge.

Il y avait 7 patients âgés de 2 à 3 ans (dont 6 présentaient le phénotype de NOMID et 1 patient était atteint de MWS). La dose a été augmentée chez 6 des 7 patients (2 sont passés à 300 mg ou 4 mg/kg, et 4, à 600 mg ou 8 mg/kg). Tous les patients de ce groupe d'âge ont eu des infections. Les infections qui sont survenues le plus souvent chez ces patients étaient représentatives des infections typiques dans ce groupe d'âge : otite (28,6 %), gastroentérite (28,6 %), rhinopharyngite (57,1 %) et rhinite (42,9 %). Aucun de ces cas n'était grave ni n'a entraîné l'abandon du traitement, et tous se sont résorbés sans intervention ou après l'administration d'un traitement standard.

*Vertige* : Le vertige est un effet indésirable ayant été signalé chez 20 patients (10,3 %) faisant partie de la population atteinte de CAPS, 8 patients (15,4 %) du groupe NOMID, 11 patients (10,0 %) du groupe MWS et 1 patient (3,2 %) du groupe FCAS.

*Hématologie* : Lors des essais cliniques menés sur le CAPS, la thrombocytopénie est un effet indésirable ayant été signalé chez 28 patients (14,4 %); un patient du groupe des 2 à 3 ans a éprouvé des effets indésirables liés à la thrombocytopénie (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

*Réactions au point d'injection* : Au cours de l'étude D2304, des réactions au point d'injection ont été observées chez 9 % des patients au cours de la première partie ainsi que des réactions légères d'intolérance; lors de la deuxième partie, 1 patient de chaque groupe (7 %) a présenté une réaction d'intolérance d'intensité légère ou modérée et, dans la troisième partie, 1 patient a présenté une légère réaction locale d'intolérance. Aucune réaction grave au point d'injection n'a été signalée et aucune des réactions au point d'injection n'a entraîné l'abandon du traitement. Dans l'étude clinique comportant un volet comparatif et les 4 études cliniques non comparatives menées dans le CAPS, on n'a relevé aucune réaction grave au point d'injection.

*Immunogénicité* : Une épreuve de liaison par biocapteur a été réalisée afin de déceler l'apparition d'anticorps dirigés contre le canakinumab chez les patients recevant Ilaris.

On a observé des anticorps dirigés contre Ilaris chez environ 1,5 % des patients traités par cet agent. Cent vingt-sept (127) patients sur les 194 atteints de CAPS ont été exposés au canakinumab durant au moins 48 semaines. Les données recueillies lors d'une épreuve de ce type dépendent fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité de l'épreuve, la méthodologie utilisée, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants, les maladies sous-jacentes et le nombre de patients ayant subi l'épreuve. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer la fréquence de formation d'anticorps anti-canakinumab avec la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

*Manifestations hépatobiliaires* : Une élévation transitoire et réversible des résultats aux épreuves d'exploration de la fonction hépatique, désignée comme une « hépatique toxique », a été observée chez 1 patient (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

### Signes vitaux et manifestations physiques

Globalement, au cours des études D2304, A2102, D2306 et D2308, des hausses isolées de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont été relevées chez plusieurs patients, mais aucun n'a présenté d'augmentation soutenue de ces paramètres ni de tendance manifeste à faire de l'hypertension artérielle ou à présenter des changements de la fréquence cardiaque. Sept patients (3,6 %) ont signalé un effet indésirable associé à l'hypertension, et 4 d'entre eux ont dû commencer à prendre un antihypertenseur ou faire ajuster la posologie de leur antihypertenseur.

### Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS), syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD), fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

Dans le groupe canakinumab de l'étude N2301 – Deuxième partie, la fréquence d'EI a été comparable d'une cohorte à une autre, bien qu'elle ait été légèrement plus élevée chez les patients atteints du HIDS/MKD : 81,0 %, FMF; 86,8 %, HIDS/MKD; et 76,7 %, TRAPS.

Au cours de la deuxième partie de l'étude, les EI le plus fréquemment observés au cours du traitement par Ilaris chez des patients atteints de la FMF ont été les réactions au point d'injection (13,8%) et la diarrhée (12,1 %). Les EI le plus fréquemment observés chez les patients atteints du HIDS/MKD ont été la pyrexie (23,5 %), les céphalées (17,6 %) ainsi que la diarrhée et la douleur oropharyngée (11,8 % chacune). Les EI le plus fréquemment observés chez les patients atteints du TRAPS ont été la pyrexie (14,0 %) ainsi que la douleur abdominale, les réactions au point d'injection et la rhinopharyngite (11,6 % chacune). Les réactions au point d'injection ont toutes été d'intensité légère, et aucune n'a constitué un EI grave ni un EI ayant entraîné l'abandon de l'étude.

Au [Tableau 3](#), le groupe « ACZ total » comprend tous les effets indésirables survenus depuis la répartition aléatoire (chez les patients répartis dans le groupe canakinumab) ou le jour de la première dose de canakinumab chez chaque patient (chez les patients répartis dans le groupe placebo qui sont passés au canakinumab) dans toutes les cohortes (FMF, TRAPS et HIDS/MKD) au cours de la deuxième partie (EI dignes d'intérêt seulement) et de la deuxième à la quatrième partie (ensemble des événements liés à l'innocuité).

**Tableau 3 : Effets indésirables (EI) survenus chez ≥ 1 % des patients du groupe ACZ total (canakinumab), selon le principal système, appareil ou organe touché et les termes privilégiés, dans le cadre de l'étude N2301 (population évaluée sur le plan de l'innocuité)**

Principal système, appareil ou organe touché	TRAPS		HIDS		FMF		Total	
	ACZ885 N = 43	Placebo N = 24	ACZ885 N = 68	Placebo N = 35	ACZ885 N = 58	Placebo N = 32	ACZ885 N = 169	Placebo N = 91
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable</b>	34 (79,1)	10 (41,7)	58 (85,3)	24 (68,6)	49 (84,5)	21 (65,6)	141 (83,4)	55 (60,4)
Systèmes sanguin et lymphatique	4 (9,3)	0 (0,0)	10 (14,7)	5 (14,3)	2 (3,4)	1 (3,1)	16 (9,5)	6 (6,6)
Lymphadénopathie	3 (7,0)	0 (0,0)	6 (8,8)	1 (2,9)	1 (1,7)	0 (0,0)	10 (5,9)	1 (1,1)
Neutropénie	2 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	1 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,8)	2 (2,2)

Oreille et labyrinthe	2 (4,7)	0 (0,0)	4 (5,9)	1 (2,9)	3 (5,2)	1 (3,1)	9 (5,3)	2 (2,2)
Otalgie	1 (2,3)	0 (0,0)	3 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,4)	0 (0,0)
Acouphène	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Vertige	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (2,9)	1 (1,7)	1 (3,1)	2 (1,2)	0 (0,0)
Yeux	4 (9,3)	0 (0,0)	5 (7,4)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	10 (5,9)	0 (0,0)
Conjonctivite allergique	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Douleur oculaire	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Hyperémie oculaire	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Appareil digestif	16 (37,2)	4 (16,7)	21 (30,9)	6 (17,1)	26 (44,8)	3 (9,4)	63 (37,3)	13 (14,3)
Douleur abdominale	5 (11,6)	1 (4,2)	7 (10,3)	4 (11,4)	9 (15,5)	2 (6,3)	21 (12,4)	7 (7,7)
Douleur abdominale haute	4 (9,3)	1 (4,2)	5 (7,4)	1 (2,9)	3 (5,2)	0 (0,0)	12 (7,1)	2 (2,2)
Ulcère aphteux	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (7,4)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	6 (3,6)	0 (0,0)
Constipation	0 (0,0)	1 (4,2)	2 (2,9)	0 (0,0)	3 (5,2)	0 (0,0)	5 (3,0)	1 (1,1)
Diarrhée	4 (9,3)	1 (4,2)	9 (13,2)	2 (5,7)	9 (15,5)	1 (3,1)	22 (13,0)	4 (4,4)
Gastrite	3 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	4 (2,4)	0 (0,0)
Enflure des gencives	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Ulcération buccale	1 (2,3)	0 (0,0)	2 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	1 (1,1)
Nausées	2 (4,7)	0 (0,0)	3 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,0)	0 (0,0)
Œsophagite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Odontalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Hernie ombilicale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Vomissements	5 (11,6)	1 (4,2)	7 (10,3)	1 (2,9)	3 (5,2)	2 (6,3)	15 (8,9)	4 (4,4)
Organisme entier et point d'administration	15 (34,9)	2 (8,3)	34 (50,0)	9 (25,7)	20 (34,5)	4 (12,5)	69 (40,8)	15 (16,5)
Asthénie	2 (4,7)	0 (0,0)	3 (4,4)	0 (0,0)	2 (3,4)	0 (0,0)	7 (4,1)	0 (0,0)
Frissons	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Fatigue	2 (4,7)	1 (4,2)	3 (4,4)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	6 (3,6)	1 (1,1)
Syndrome pseudogrippal	2 (4,7)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	3 (5,2)	3 (9,4)	6 (3,6)	3 (3,3)
Réaction au point d'injection	5 (11,6)	0 (0,0)	5 (7,4)	1 (2,9)	11 (19,0)	0 (0,0)	21 (12,4)	1 (1,1)
Douleur thoracique non cardiaque	2 (4,7)	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	3 (5,2)	0 (0,0)	7 (4,1)	0 (0,0)
Œdème périphérique	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Pyrexie	6 (14,0)	1 (4,2)	25 (36,8)	6 (17,1)	5 (8,6)	2 (6,3)	36 (21,3)	9 (9,9)
Système immunitaire	0 (0,0)	1 (4,2)	2 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,8)	1 (1,1)
Infections et infestations	18 (41,9)	3 (12,5)	46 (67,6)	6 (17,1)	36 (62,1)	5 (15,6)	100 (59,2)	14 (15,4)

Bronchite	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	5 ( 7,4)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	6 ( 3,6)	0 ( 0,0)
Conjonctivite	2 ( 4,7)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	6 ( 3,6)	0 ( 0,0)
Cystite	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 ( 1,8)	0 ( 0,0)
Infection fongique de la peau	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 ( 1,7)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Gastroentérite	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	5 ( 7,4)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	8 ( 4,7)	0 ( 0,0)
Impétigo	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Grippe	2 ( 4,7)	0 ( 0,0)	4 ( 5,9)	0 ( 0,0)	5 ( 8,6)	1 ( 3,1)	11 ( 6,5)	1 ( 1,1)
Lymphangite	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Rhinopharyngite	5 ( 11,6)	0 ( 0,0)	7 ( 10,3)	1 ( 2,9)	6 ( 10,3)	0 ( 0,0)	18 ( 10,7)	1 ( 1,1)
Candidose buccale	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Herpès buccal	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	2 ( 6,3)	4 ( 2,4)	2 ( 2,2)
Otite externe	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 ( 4,4)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 ( 1,8)	0 ( 0,0)
Otite moyenne	2 ( 4,7)	0 ( 0,0)	5 ( 7,4)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	7 ( 4,1)	0 ( 0,0)
Pharyngite	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	3 ( 4,4)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	6 ( 3,6)	0 ( 0,0)
Pharyngoamygdalite	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	3 ( 1,8)	0 ( 0,0)
Pneumonie	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	4 ( 5,9)	0 ( 0,0)	1 ( 1,7)	0 ( 0,0)	5 ( 3,0)	0 ( 0,0)
Infection des voies respiratoires	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	3 ( 4,4)	1 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	4 ( 2,4)	1 ( 1,1)
Rhinite	4 ( 9,3)	0 ( 0,0)	6 ( 8,8)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	1 ( 3,1)	12 ( 7,1)	1 ( 1,1)
Sinusite	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	3 ( 1,8)	0 ( 0,0)
Amygdalite	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	5 ( 8,6)	0 ( 0,0)	8 ( 4,7)	0 ( 0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	4 ( 9,3)	1 ( 4,2)	5 ( 7,4)	2 ( 5,7)	8 ( 13,8)	0 ( 0,0)	17 ( 10,1)	3 ( 3,3)
Infection de voies urinaires	1 ( 2,3)	1 ( 4,2)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	4 ( 6,9)	0 ( 0,0)	6 ( 3,6)	1 ( 1,1)
Infection virale	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	3 ( 5,2)	0 ( 0,0)	5 ( 3,0)	0 ( 0,0)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Candidose vulvovaginale	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	4 ( 5,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	4 ( 2,4)	0 ( 0,0)
Lésions, intoxication et complications liées à une intervention	3 ( 7,0)	1 ( 4,2)	7 ( 10,3)	2 ( 5,7)	6 ( 10,3)	1 ( 3,1)	16 ( 9,5)	4 ( 4,4)
Foulure ligamentaire	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 ( 4,4)	0 ( 0,0)	1 ( 1,7)	0 ( 0,0)	4 ( 2,4)	0 ( 0,0)
Accident de la route	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 ( 1,7)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Épreuves de laboratoire	4 ( 9,3)	0 ( 0,0)	7 ( 10,3)	2 ( 5,7)	4 ( 6,9)	2 ( 6,3)	15 ( 8,9)	4 ( 4,4)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Hausse du taux sanguin de créatine kinase	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	3 ( 4,4)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	4 ( 2,4)	0 ( 0,0)

Hausse du taux de protéine amyloïde sérique A	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Métabolisme et nutrition	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	5 ( 8,6)	1 ( 3,1)	7 ( 4,1)	1 ( 1,1)
Diminution de l'appétit	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Obésité	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	3 ( 1,8)	0 ( 0,0)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	14 ( 32,6)	1 ( 4,2)	16 ( 23,5)	1 ( 2,9)	15 ( 25,9)	3 ( 9,4)	45 ( 26,6)	5 ( 5,5)
Arthralgie	3 ( 7,0)	1 ( 4,2)	9 ( 13,2)	0 ( 0,0)	5 ( 8,6)	1 ( 3,1)	17 ( 10,1)	2 ( 2,2)
Dorsalgie	3 ( 7,0)	0 ( 0,0)	5 ( 7,4)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	10 ( 5,9)	0 ( 0,0)
Douleur musculosquelettique	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	1 ( 1,7)	1 ( 3,1)	2 ( 1,2)	1 ( 1,1)
Myalgie	2 ( 4,7)	0 ( 0,0)	4 ( 5,9)	0 ( 0,0)	4 ( 6,9)	1 ( 3,1)	10 ( 5,9)	1 ( 1,1)
Douleur cervicale	2 ( 4,7)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 ( 1,8)	0 ( 0,0)
Douleur dans les membres	1 ( 2,3)	1 ( 4,2)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	5 ( 8,6)	2 ( 6,3)	6 ( 3,6)	3 ( 3,3)
Système nerveux	6 ( 14,0)	2 ( 8,3)	18 ( 26,5)	4 ( 11,4)	15 ( 25,9)	2 ( 6,3)	39 ( 23,1)	8 ( 8,8)
Étourdissements	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 ( 1,7)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Céphalées	4 ( 9,3)	2 ( 8,3)	15 ( 22,1)	3 ( 8,6)	11 ( 19,0)	2 ( 6,3)	30 ( 17,8)	7 ( 7,7)
Psychiatrie	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 ( 4,4)	0 ( 0,0)	5 ( 8,6)	0 ( 0,0)	8 ( 4,7)	0 ( 0,0)
Dépression	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Insomnie	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Poumons, thorax et médiastin	10 ( 23,3)	0 ( 0,0)	22 ( 32,4)	5 ( 14,3)	9 ( 15,5)	2 ( 6,3)	41 ( 24,3)	7 ( 7,7)
Asthme	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Toux	3 ( 7,0)	0 ( 0,0)	10 ( 14,7)	3 ( 8,6)	2 ( 3,4)	1 ( 3,1)	15 ( 8,9)	4 ( 4,4)
Épistaxis	2 ( 4,7)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	1 ( 1,7)	0 ( 0,0)	5 ( 3,0)	0 ( 0,0)
Congestion nasale	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 ( 4,4)	1 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 ( 1,8)	1 ( 1,1)
Douleur oropharyngée	4 ( 9,3)	0 ( 0,0)	11 ( 16,2)	1 ( 2,9)	3 ( 5,2)	1 ( 3,1)	18 ( 10,7)	2 ( 2,2)
Rhinorrhée	2 ( 4,7)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	1 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	4 ( 2,4)	1 ( 1,1)
Peau et tissu sous-cutané	11 ( 25,6)	2 ( 8,3)	11 ( 16,2)	3 ( 8,6)	9 ( 15,5)	1 ( 3,1)	31 ( 18,3)	6 ( 6,6)
Eczéma	2 ( 4,7)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	4 ( 2,4)	0 ( 0,0)
Érythème	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	4 ( 6,9)	0 ( 0,0)	4 ( 2,4)	0 ( 0,0)
Hidrosadénite	1 ( 2,3)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	3 ( 1,8)	0 ( 0,0)
Pétéchies	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	1 ( 1,5)	0 ( 0,0)	1 ( 1,7)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Psoriasis	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 3,4)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Éruption cutanée	3 ( 7,0)	1 ( 4,2)	1 ( 1,5)	1 ( 2,9)	1 ( 1,7)	1 ( 3,1)	5 ( 3,0)	3 ( 3,3)
Éruption maculeuse	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	2 ( 1,2)	0 ( 0,0)
Urticaire	3 ( 7,0)	1 ( 4,2)	2 ( 2,9)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	5 ( 3,0)	1 ( 1,1)

## Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS)

Au total, 201 patients atteints d’AJIS âgés de 2 à < 20 ans ont reçu Ilaris dans le cadre d’essais cliniques. L’innocuité d’Ilaris par comparaison à celle du placebo a été évaluée dans deux études déterminantes de phase III (G2305 et G2301). La seule raison des abandons de traitement dans le cadre de l’étude G2305 a été l’effet thérapeutique insatisfaisant (14 % dans le groupe Ilaris et 90 % dans le groupe placebo). Dans la partie contrôlée avec placebo de l’étude G2301, les principales raisons des abandons ont été l’effet thérapeutique insatisfaisant (22 % dans le groupe Ilaris et 40 % dans le groupe placebo), puis les effets indésirables (8 %, dans le groupe placebo seulement). Dans les deux études, les infections constituaient le type d’effets indésirables rapporté le plus souvent; venait ensuite la douleur abdominale (haute). Dans le cadre de l’étude G2305, 30 % des patients traités par Ilaris ont signalé une infection comme effet indésirable. Des infections graves ont été rapportées chez deux patients traités par le canakinumab (bronchopneumonie et varicelle) par comparaison à un patient dans le groupe placebo (gastroentérite). Il n’y a pas eu d’infections graves ayant mené à l’abandon de l’étude dans ni l’un ni l’autre des groupes de traitement. Dans le cadre de l’étude G2301, 55 % et 54 % des patients traités par le canakinumab durant les première et deuxième parties de l’étude respectivement ont signalé une infection comme effet indésirable. Dans la partie contrôlée avec placebo de l’étude G2301, des infections graves ont été signalées chez deux patients (4 %) de chaque groupe de traitement. Les infections graves signalées dans le groupe canakinumab comprenaient une infection des voies respiratoires (n = 1) et une otite moyenne (n = 1), qui ont toutes deux nécessité une hospitalisation. Aucun des patients traités par le canakinumab n’a abandonné l’étude en raison d’une infection grave. Deux patients chez qui on a noté au total quatre infections graves dans le groupe placebo ont abandonné l’étude (choc septique et sepsie chez un patient, et rougeole et pneumonie chez l’autre patient). Les agents infectieux suivants ont été identifiés dans ces deux essais déterminants: virus de l’herpès; adénovirus, virus coxsackie; virus Epstein-Barr; molluscum contagiosum; virus de la varicelle, entérobiose et la varicelle. Tous les virus sauf celui de l’herpès (n = 8) et celui de la varicelle (n = 3) ont été notés chez un seul patient. Aucune infection opportuniste n’a été confirmée durant les essais cliniques menés auprès de patients atteints d’AJIS (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

### Maladie de Still de l’adulte

Le profil d’innocuité d’Ilaris au cours d’une étude contrôlée par placebo menée à double insu et avec répartition aléatoire (GDE01T) chez 36 adultes (de 22 à 70 ans) a été sensiblement le même que chez les patients atteints d’AJIS.

#### Tableau 4 : Résumé des effets indésirables du médicament notés durant les essais cliniques déterminants menés auprès de patients atteints d’AJIS

	G2301			G2305	
	1 <sup>re</sup> partie	2 <sup>e</sup> partie		Ilaris N = 43 n (%)	Placebo N = 41 n (%)
	Ilaris N = 177 n (%)	Ilaris N = 50 n (%)	Placebo N = 50 n (%)		
<b>Appareil digestif</b>					
Douleur abdominale (haute)	25 (14,1 %)	8 (16 %)	6 (12 %)	3 (7 %)	1 (2,4 %)
<b>Infections et infestations</b>					
Infection (p. ex., rhinopharyngite, infection [virale] des voies respiratoires supérieures, pneumonie, rhinite, pharyngite, amygdalite, sinusite, infection des voies urinaires, gastroentérite, infection virale)	97 (54,8 %)	27 (54 %)	19 (38 %)	13 (30,2 %)	5 (12,2 %)
<b>Organisme entier et point d'administration</b>					
Réaction au point d'injection <sup>1</sup>					
Légère	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)
Modérée	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0

<sup>1</sup> Aucune réaction au point d'injection n'a entraîné l'abandon du traitement.

**Tableau 5 : Nombre (%) de patients ayant présenté des événements indésirables, classés selon le principal système, appareil ou organe touché (termes privilégiés); effets indésirables ayant été présentés au cours de la 1<sup>re</sup> et de la 2<sup>e</sup> partie des études G2301 et G2305 (population évaluée sur le plan de l'innocuité)**

	Étude G2305		Étude G2301		
	ACZ885 N = 43 n (%)	Placebo N = 41 n (%)	1 <sup>re</sup> partie ACZ885 N = 177 n (%)	2 <sup>e</sup> partie ACZ885 N = 50 n (%)	Placebo N = 50 n (%)
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>24 (55,8)</b>	<b>16 (39,0)</b>	<b>138 (78,0)</b>	<b>40 (80,0)</b>	<b>35 (70,0)</b>
Appareil digestif	7 (16,3)	2 (4,9)	52 (29,4)	15 (30,0)	15 (30,0)
Douleur abdominale	2 (4,7)	0	17 (9,6)	6 (12,0)	4 (8,0)
Nausées	1 (2,3)	0	9 (5,1)	3 (6,0)	1 (2,0)
Douleur abdominale haute	1 (2,3)	1 (2,4)	9 (5,1)	2 (4,0)	2 (4,0)
Stomatite aphteuse	0	0	0	1 (2,0)	0
Chéilite	0	0	0	1 (2,0)	0
Colite	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	0
Constipation	1 (2,3)	0	6 (3,4)	1 (2,0)	0
Diarrhée	3 (7,0)	1 (2,4)	17 (9,6)	1 (2,0)	3 (6,0)
Gastrite	0	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)
Trouble gastro-intestinal	0	0	0	1 (2,0)	0



Principal système, appareil ou organe touché	Étude G2305		Étude G2301		
	ACZ885 N = 43 n (%)	Placebo N = 41 n (%)	1 <sup>re</sup> partie	2 <sup>e</sup> partie	
			ACZ885 N = 177 n (%)	ACZ885 N = 50 n (%)	Placebo N = 50 n (%)
<b>Terme privilégié</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>24 (55,8)</b>	<b>16 (39,0)</b>	<b>138 (78,0)</b>	<b>40 (80,0)</b>	<b>35 (70,0)</b>
Ulcération buccale	0	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)
Odynophagie	0	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)
Maux de dents	0	0	4 (2,3)	1 (2,0)	2 (4,0)
Vomissements	1 (2,3)	1 (2,4)	18 (10,2)	1 (2,0)	4 (8,0)
Fissure anale	0	0	2 (1,1)	0	0
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	2 (4,7)	2 (4,9)	29 (16,4)	17 (34,0)	10 (20,0)
Arthralgie	0	0	10 (5,6)	12 (24,0)	5 (10,0)
Douleur aux extrémités	1 (2,3)	1 (2,4)	7 (4,0)	6 (12,0)	4 (8,0)
Douleur musculosquelettique	0	0	2 (1,1)	4 (8,0)	0
Dorsalgie	1 (2,3)	1 (2,4)	2 (1,1)	2 (4,0)	0
Torticolis	0	0	0	2 (4,0)	0
Douleur thoracique musculosquelettique	0	0	0	1 (2,0)	0
Myalgie	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	2 (4,0)
Douleur au cou	0	0	4 (2,3)	1 (2,0)	1 (2,0)
Ostéocondrose	0	0	0	1 (2,0)	0
Douleur à la mâchoire	0	0	0	1 (2,0)	0
Raideur articulaire	0	0	2 (1,1)	0	0
Œdème articulaire	0	0	2 (1,1)	0	0
Arthrite juvénile	0	0	2 (1,1)	0	2 (4,0)
Raideur musculosquelettique	0	0	2 (1,1)	0	0
Appareil reproducteur et seins	0	0	3 (1,7)	2 (4,0)	0
Douleur pelvienne	0	0	0	1 (2,0)	0
Prurit vulvovaginal	0	0	0	1 (2,0)	0
Appareil respiratoire, thorax et médiastin	3 (7,0)	1 (2,4)	37 (20,9)	13 (26,0)	12 (24,0)
Toux	1 (2,3)	0	20 (11,3)	8 (16,0)	6 (12,0)
Épistaxis	0	0	0	2 (4,0)	2 (4,0)
Douleur oropharyngée	1 (2,3)	0	6 (3,4)	2 (4,0)	2 (4,0)
Hypertrophie adénoïdienne	0	0	0	1 (2,0)	0

	Étude G2305		Étude G2301		
			1 <sup>re</sup> partie	2 <sup>e</sup> partie	
Principal système, appareil ou organe touché	ACZ885 N = 43	Placebo N = 41	ACZ885 N = 177	ACZ885 N = 50	Placebo N = 50
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>24 (55,8)</b>	<b>16 (39,0)</b>	<b>138 (78,0)</b>	<b>40 (80,0)</b>	<b>35 (70,0)</b>
Érythème pharyngé	0	0	0	1 (2,0)	0
Râles	0	0	0	1 (2,0)	0
Rhinite allergique	0	0	0	1 (2,0)	0
Rhinorrhée	0	1 (2,4)	6 (3,4)	1 (2,0)	1 (2,0)
Dyspnée	0	0	2 (1,1)	0	0
Congestion nasale	0	0	2 (1,1)	0	0
Toux productive	1 (2,3)	0	1 (0,6)	0	1 (2,0)
Appareil vasculaire	1 (2,3)	1 (2,4)	3 (1,7)	0	2 (4,0)
Hypertension	0	0	2 (1,1)	0	1 (2,0)
Hématome	1 (2,3)	0	0	0	0
Infections et infestations	13 (30,2)	5 (12,2)	97 (54,8)	27 (54,0)	19 (38,0)
Rhinopharyngite	3 (7,0)	1 (2,4)	27 (15,3)	7 (14,0)	7 (14,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (7,0)	0	18 (10,2)	6 (12,0)	5 (10,0)
Rhinite	1 (2,3)	0	17 (9,6)	5 (10,0)	7 (14,0)
Herpès buccal	0	1 (2,4)	3 (1,7)	4 (8,0)	0
Pied d'athlète	0	0	0	3 (6,0)	0
Otite moyenne	0	0	1 (0,6)	2 (4,0)	0
Sinusite	0	0	4 (2,3)	2 (4,0)	0
Infection des voies urinaires	1 (2,3)	0	3 (1,7)	2 (4,0)	1 (2,0)
Varicelle	1 (2,3)	0	1 (0,6)	2 (4,0)	0
Abcès sur un membre	0	0	0	1 (2,0)	0
Acarodermatite	0	0	0	1 (2,0)	0
Amygdalite aiguë	0	0	0	1 (2,0)	0
Bronchite	2 (4,7)	0	6 (3,4)	1 (2,0)	0
Infection de l'oreille	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	0
Entérobiase	0	0	0	1 (2,0)	0
Folliculite	0	0	4 (2,3)	1 (2,0)	0
Infection fongique de la peau	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	0
Gastroentérite	1 (2,3)	2 (4,9)	14 (7,9)	1 (2,0)	1 (2,0)

	Étude G2305		Étude G2301		
			1 <sup>re</sup> partie	2 <sup>e</sup> partie	
Principal système, appareil ou organe touché	ACZ885 N = 43	Placebo N = 41	ACZ885 N = 177	ACZ885 N = 50	Placebo N = 50
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable	24 (55,8)	16 (39,0)	138 (78,0)	40 (80,0)	35 (70,0)
Gastroentérite virale	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	0
Grippe	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	0
Infestation par les poux	0	0	0	1 (2,0)	0
Infection des voies respiratoires inférieures	0	0	0	1 (2,0)	0
Pharyngite	0	0	9 (5,1)	1 (2,0)	2 (4,0)
Pharyngoamygdalite	0	0	0	1 (2,0)	0
Syndrome de fatigue post-viral	0	0	0	1 (2,0)	0
Éruption pustuleuse	0	0	0	1 (2,0)	0
Infection des voies respiratoires	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	1 (2,0)
Infection virale des voies respiratoires	0	0	0	1 (2,0)	0
Rhino-trachéite	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	0
Amygdalite	0	0	0	1 (2,0)	0
Abcès dentaire	0	0	0	1 (2,0)	0
Infection virale	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	0
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0	0	5 (2,8)	1 (2,0)	0
Infection fébrile	0	0	3 (1,7)	0	0
Pneumonie	0	0	3 (1,7)	0	0
Infection gastro-intestinale	0	0	2 (1,1)	0	0
Impétigo	0	0	2 (1,1)	0	0
Candidose buccale	0	1 (2,4)	2 (1,1)	0	0
Otite moyenne aiguë	1 (2,3)	0	0	0	0
Bronchopneumonie	1 (2,3)	0	0	0	0
Trachéite	1 (2,3)	0	0	0	0
Sinusite aiguë	0	1 (2,4)	1 (0,6)	0	1 (2,0)
Lésions, intoxications et complications liées aux injections	0	1 (2,4)	10 (5,6)	8 (16,0)	8 (16,0)
Douleur post-traumatique	0	0	0	2 (4,0)	0
Excoriation	0	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)

	Étude G2305		Étude G2301		
			1 <sup>re</sup> partie	2 <sup>e</sup> partie	
Principal système, appareil ou organe touché	ACZ885	Placebo	ACZ885	ACZ885	Placebo
Terme privilégié	N = 43	N = 41	N = 177	N = 50	N = 50
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>24 (55,8)</b>	<b>16 (39,0)</b>	<b>138 (78,0)</b>	<b>40 (80,0)</b>	<b>35 (70,0)</b>
Fracture du fémur	0	0	0	1 (2,0)	0
Entorse	0	0	3 (1,7)	1 (2,0)	0
Lacération	0	0	0	1 (2,0)	0
Blessure à un membre	0	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)
Hémorragie post-chirurgicale	0	0	0	1 (2,0)	0
Accident de la route	0	0	0	1 (2,0)	0
Coup de soleil	0	0	0	1 (2,0)	0
Fracture traumatique	0	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)
Piqûre d'arthropode	0	0	2 (1,1)	0	0
Contusion	0	0	2 (1,1)	0	0
Chute	0	0	2 (1,1)	0	0
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	1 (2,3)	1 (2,4)	5 (2,8)	2 (4,0)	3 (6,0)
Papillome cutané	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	2 (4,0)
Tumeur maligne de la rate non précisée	0	0	0	1 (2,0)	0
Histiocytose hématophagique	1 (2,3)	1 (2,4)	4 (2,3)	0	1 (2,0)
Oreille et labyrinthe	1 (2,3)	1 (2,4)	6 (3,4)	4 (8,0)	0
Otalgie	0	0	4 (2,3)	2 (4,0)	0
Acouphène	1 (2,3)	1 (2,4)	0	0	0
Épanchement de l'oreille moyenne	0	0	0	1 (2,0)	0
Otorrhée	0	0	0	1 (2,0)	0
Organisme entier et point d'administration	2 (4,7)	1 (2,4)	28 (15,8)	10 (20,0)	7 (14,0)
Pyrexie	2 (4,7)	0	18 (10,2)	7 (14,0)	5 (10,0)
Asthénie	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	1 (2,0)
Douleur à la poitrine	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	0
Kyste	0	0	0	1 (2,0)	0
Fatigue	0	1 (2,4)	2 (1,1)	1 (2,0)	1 (2,0)
Inflammation de muqueuses	0	0	0	1 (2,0)	0

Principal système, appareil ou organe touché	Étude G2305		Étude G2301		
	ACZ885 N = 43 n (%)	Placebo N = 41 n (%)	1 <sup>re</sup> partie	2 <sup>e</sup> partie	
			ACZ885 N = 177 n (%)	ACZ885 N = 50 n (%)	Placebo N = 50 n (%)
<b>Terme privilégié</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>24 (55,8)</b>	<b>16 (39,0)</b>	<b>138 (78,0)</b>	<b>40 (80,0)</b>	<b>35 (70,0)</b>
Syndrome pseudogrippal	0	0	2 (1,1)	0	0
Soif	0	1 (2,4)	2 (1,1)	0	0
Paramètres biologiques	1 (2,3)	2 (4,9)	17 (9,6)	5 (10,0)	8 (16,0)
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	0	0	3 (1,7)	1 (2,0)	2 (4,0)
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	0
Élévation de la bilirubinémie	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	0
Baisse du taux d'hémoglobine	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	0
Baisse du taux d'haptoglobine	0	0	0	1 (2,0)	0
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	0	0	3 (1,7)	1 (2,0)	0
Baisse du nombre de plaquettes	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	0
Diminution du poids	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	0
Baisse du nombre de globules blancs	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	0
Élévation de la triglycémie	0	0	3 (1,7)	0	1 (2,0)
Élévation du nombre de plaquettes	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	0
Élévation du taux de ferritine sérique	0	0	2 (1,1)	0	1 (2,0)
Augmentation du poids	1 (2,3)	0	0	0	1 (2,0)
Peau et tissu sous-cutané	6 (14,0)	1 (2,4)	33 (18,6)	11 (22,0)	13 (26,0)
Urticaire	0	0	1 (0,6)	4 (8,0)	2 (4,0)
Eczéma	0	0	9 (5,1)	3 (6,0)	1 (2,0)
Prurit	1 (2,3)	0	0	2 (4,0)	3 (6,0)
Éruptions cutanées	0	0	4 (2,3)	2 (4,0)	2 (4,0)
Ampoules	0	0	0	1 (2,0)	0
Dermatite atopique	0	0	0	1 (2,0)	0
Sécheresse de la peau	0	1 (2,4)	4 (2,3)	1 (2,0)	1 (2,0)
Granulome annulaire	0	0	0	1 (2,0)	0
Miliaire cutanée	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	0

Principal système, appareil ou organe touché	Étude G2305		Étude G2301		
	ACZ885 N = 43 n (%)	Placebo N = 41 n (%)	1 <sup>re</sup> partie	2 <sup>e</sup> partie	
			ACZ885 N = 177 n (%)	ACZ885 N = 50 n (%)	Placebo N = 50 n (%)
<b>Terme privilégié</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>24 (55,8)</b>	<b>16 (39,0)</b>	<b>138 (78,0)</b>	<b>40 (80,0)</b>	<b>35 (70,0)</b>
Psoriasis	0	0	0	1 (2,0)	0
Éruption érythémateuse	0	0	0	1 (2,0)	0
Éruption papuleuse	0	0	1 (0,6)	1 (2,0)	0
Prurit généralisé	0	0	5 (2,8)	0	1 (2,0)
Dermatite allergique	1 (2,3)	0	3 (1,7)	0	0
Acné	0	0	2 (1,1)	0	1 (2,0)
Éruption maculopapuleuse	2 (4,7)	0	1 (0,6)	0	1 (2,0)
Érythème	1 (2,3)	0	1 (0,6)	0	2 (4,0)
Pétéchies	1 (2,3)	1 (2,4)	1 (0,6)	0	0
Psychiatrie	0	0	6 (3,4)	3 (6,0)	0
Insomnie	0	0	1 (0,6)	2 (4,0)	0
Dépression	0	0	0	1 (2,0)	0
Anxiété	0	0	5 (2,8)	0	0
Rein et voies urinaires	0	0	3 (1,7)	0	2 (4,0)
Pollakiurie	0	0	2 (1,1)	0	0
Système immunitaire	1 (2,3)	0	1 (0,6)	2 (4,0)	4 (8,0)
Allergie saisonnière	0	0	0	2 (4,0)	4 (8,0)
Œdème allergique	1 (2,3)	0	0	0	0
Système nerveux	4 (9,3)	1 (2,4)	28 (15,8)	7 (14,0)	5 (10,0)
Céphalées	2 (4,7)	1 (2,4)	23 (13,0)	3 (6,0)	3 (6,0)
Céphalées à l'effort	0	0	0	1 (2,0)	0
Syndrome des jambes sans repos	0	0	0	1 (2,0)	0
Syncope	0	0	0	1 (2,0)	0
Tremblements	0	0	0	1 (2,0)	0
Étourdissements	1 (2,3)	0	2 (1,1)	0	0
Coordination anormale	1 (2,3)	0	0	0	0
Systèmes sanguin et lymphatique	1 (2,3)	1 (2,4)	8 (4,5)	3 (6,0)	4 (8,0)
Lymphadénopathie	0	0	0	2 (4,0)	2 (4,0)
Anémie	0	0	2 (1,1)	1 (2,0)	0
Neutropénie	1 (2,3)	0	2 (1,1)	0	0

	Étude G2305		Étude G2301		
			1 <sup>re</sup> partie	2 <sup>e</sup> partie	
Principal système, appareil ou organe touché	ACZ885	Placebo	ACZ885	ACZ885	Placebo
Terme privilégié	N = 43	N = 41	N = 177	N = 50	N = 50
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>24 (55,8)</b>	<b>16 (39,0)</b>	<b>138 (78,0)</b>	<b>40 (80,0)</b>	<b>35 (70,0)</b>
Leucopénie	1 (2,3)	0	1 (0,6)	0	0
Voies hépatobiliaires	1 (2,3)	1 (2,4)	4 (2,3)	1 (2,0)	1 (2,0)
Hépatomégalie	0	1 (2,4)	1 (0,6)	1 (2,0)	1 (2,0)
Hépatite	1 (2,3)	0	1 (0,6)	0	0
Yeux	0	1 (2,4)	11 (6,2)	4 (8,0)	5 (10,0)
Conjonctivite	0	0	2 (1,1)	2 (4,0)	1 (2,0)
Conjonctivite allergique	0	0	0	2 (4,0)	0
Astigmatisme	0	0	0	1 (2,0)	0
Clignement des yeux excessif	0	0	0	1 (2,0)	0
Myopie	0	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)

## 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

### Syndromes de fièvre périodique

#### Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

On compte 69 enfants (âgés de 2 à 17 ans) ayant participé à 5 essais cliniques (études D2304, A2102, D2306, D2308 et D2201) et présentant un CAPS. De façon générale, on n'a pas relevé de différence cliniquement significative entre les enfants et l'ensemble de la population de patients atteints de CAPS (constituée d'adultes et d'enfants; N = 194) sur le plan du tableau d'innocuité et de tolérabilité d'Ilaris, notamment en ce qui a trait à la fréquence et à la gravité globales des épisodes infectieux. Les infections des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite : 36,2 %, rhinite : 20,3 % et infection des voies respiratoires supérieures : 20,3 %) ont été les infections le plus souvent signalées.

En outre, l'étude D2307 était un essai clinique de 56 semaines mené en mode ouvert chez 17 enfants atteints de CAPS âgés de ≤ 4 ans (y compris 6 patients âgés de moins de 2 ans). Chez les patients de moins de 2 ans, le profil d'effets indésirables a été comparable dans l'ensemble à celui qui a été observé chez les patients âgés de 2 à 4 ans; cela dit, la pyrexie et la diarrhée ont été rapportées plus souvent chez les patients de moins de 2 ans, y compris un cas grave de diarrhée. Une infection grave a été rapportée chez un patient de moins de 2 ans (infection post-chirurgicale d'une plaie par un staphylocoque).

#### Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS), syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD), fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

Cent deux (102) patients âgés de 2 à 17 ans ont été traités par Ilaris. En général, on n'a observé aucune différence cliniquement significative en ce qui a trait au profil d'innocuité et de tolérabilité d'Ilaris chez les enfants, comparativement à la population générale.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Autres effets indésirables signalés chez < 1 % des sujets dans le cadre des essais cliniques :

- **Appareil digestif** : ascites, caries dentaires, colite, décoloration des fèces, diarrhée hémorragique, douleur au point d'injection, douleurs abdominales basses, dyspepsie, dysphagie, entérite, entérocolite, fistule anale, gastrite érosive hémorragique, gingivite non infectieuse, haleine odorante, hématochézie, hémorragie anale, hémorroïdes, hernie inguinale, hernie lombaire, hypertrophie des glandes salivaires, malaise abdominal, poussée dentaire, reflux gastro-œsophagien, stomatite, ulcère gastrique;
- **Appareil locomoteur et tissu conjonctif** : arthrite, déformation du pied, douleur à l'aîne, douleur osseuse, faiblesse musculaire, malaise musculosquelettique, ostéoporose, polyarthrite, protrusion d'un disque intervertébral, spasme musculaire, syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, synovite, tension musculaire;
- **Appareil reproducteur et seins** : douleur testiculaire, douleur prémenstruelle, dysménorrhée, érythème vulvovaginal, irrégularité menstruelle, ménorragie, œdème mammaire, prurit génital;
- **Appareil respiratoire, thorax et médiastin** : bronchite chronique, catarrhe, consolidation pulmonaire, dysphonie, dyspnée d'effort, éternuements, hypertension pulmonaire, hyperventilation, irritation des voies respiratoires supérieures, pleurésie, pneumopathie interstitielle, respiration sifflante, rhinologie, sténose laryngée, ulcère nasal;
- **Appareil vasculaire** : vasculite;
- **Fonction cardiaque** : centre de commande instable, cyanose, extrasystoles ventriculaires, hypertrophie ventriculaire gauche, péricardite;
- **Infections et infestations** : abcès des ganglions lymphatiques, abcès pelvien, abcès sous-cutané, adénoïdite, amygdalite à streptocoque, bronchite virale, candidose, candidose génitale, candidose œsophagienne, cellulite, dermatite infectée, dermatophytose, diarrhée infectieuse, encéphalite, faux croup, furoncle, gastrite virale, gastroentérite à rotavirus, infection à adénovirus, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, infection cutanée, infection de plaie, infection dentaire, infection fongique, infection fongique génitale, infection oculaire, infection par le virus coxsackie, infection par le virus de l'herpès, infection par le virus Epstein-Barr, infection virale gastro-intestinale, labyrinthite, molluscum contagiosum, mycose, mycose vulvovaginale, orgelet, parodontite, paronychie, pneumonie atypique, pneumonie lobaire, pyélonéphrite, scarlatine, sialoadénite, verrues anogénitales, vulvite;
- **Lésions, intoxications et complications liées aux injections** : blessure, blessure articulaire, brûlure thermique, commotion cérébrale, complication liée à la vaccination, complication post-intervention, contusion osseuse, dislocation d'une articulation, douleur faisant suite à une intervention, étirement musculaire, fracture de la cheville, fracture de la main, fracture dentaire, fracture du poignet, lésion faciale, sérome;
- **Métabolisme et nutrition** : déshydratation, hyperglycémie, hyperinsulinisme, hyperuricémie, hypoalbuminémie, hypokaliémie;
- **Néoplasmes bénins, malins et non précisés (incluant kystes et polypes)** : néoplasme bénin de la thyroïde;
- **Oreille et labyrinthe** : congestion de l'oreille, perte d'audition subite, surdité,



- **Organisme entier et point d'administration** : complication liée à un dispositif médical, douleur, douleur axillaire, douleur thoracique, érythème au point d'injection, inflammation, intolérance au médicament, malaise, malaise thoracique, œdème au point d'injection, œdème facial, œdème périphérique, polysérite, prurit au point d'injection, réaction au point d'injection, sérite;
- **Paramètres biologiques** : anomalie de la triglycéridémie, baisse de l'hématocrite, baisse de la natrémie, baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles, baisse du taux de calcium sanguin, baisse du taux de ferritine sérique, baisse du taux sanguin de fer, élévation de la gamma-glutamyltransférase, élévation du nombre de globules blancs, élévation du taux de protéine C-réactive, élévation du taux sanguin de fibrinogène, élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, hausse de la température corporelle, hausse de la pression sanguine diastolique, hausse de la tension artérielle, hausse du nombre de neutrophiles, hausse du taux des transaminases, hématurie, hypercholestérolémie, présence de globules blancs dans l'urine, résultats anormaux aux épreuves de la coagulation, rythme sinusal;
- **Peau et tissus sous-cutanés** : alopecie, dermatite, dermatite de contact, dermatite exfoliative, dermatomyosite, dermatose, éruption cutanée maculaire, fissures cutanées, livedo reticularis, miliaire cutanée, rosacée granulomateuse, stries cutanées, sueurs nocturnes, urticaire;
- **Psychiatrie** : agression, comportements autodestructeurs, humeur dépressive, tentative de suicide, terreur nocturne, troubles du sommeil;
- **Rein et voies urinaires** : douleurs néphrétiques, dysurie, hématurie, kyste rénal;
- **Système immunitaire** : allergie à la poussière de maison, allergie aux piqûres d'arthropodes, hypersensibilité au médicament;
- **Système nerveux** : amnésie, atteinte du champ visuel, crise d'épilepsie, hypersomnie, migraine, névralgie faciale, névralgie intercostale, paralysie du VIIe nerf, paresthésie, parosmie, perturbation de l'attention, somnolence, syndrome réversible d'encéphalopathie postérieure, trouble de la mémoire;
- **Systèmes sanguin et lymphatique** : anémie ferriprive, douleur aux ganglions lymphatiques, lymphadénite, lymphopénie, splénomégalie, thrombocytopénie;
- **Voies hépatobiliaires** : cholélithiase, cirrhose hépatique, colique hépatique, hépatite cholestatique, insuffisance hépatique, trouble hépatique granulomateux;
- **Yeux** : allergie oculaire, amblyopie, blépharite, cataracte, chalazion, diminution de l'acuité visuelle, douleur palpébrale, écoulement oculaire, eczéma des paupières, kératite, œdème des paupières, prurit oculaire.

**Réactions d'hypersensibilité** : Des réactions d'hypersensibilité à Ilaris ont été rapportées chez des patients traités par le canakinumab. La majorité de ces réactions étaient de faible intensité. Durant le développement clinique d'Ilaris auprès de plus de 2500 patients, aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été signalée (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité](#)).

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

##### Conclusions de l'essai clinique

##### Syndromes de fièvre périodique

##### Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

**Hématologie** : Au cours des essais cliniques sur le canakinumab chez les patients atteints de CAPS, on a observé une augmentation des taux moyens d'hémoglobine et une diminution des taux moyens de leucocytes, de neutrophiles et de plaquettes.

**Transaminases hépatiques** : Des hausses des taux de transaminases ont rarement été observées chez les patients atteints de CAPS.

**Bilirubine** : De légères hausses asymptomatiques des taux sériques de bilirubine ont été relevées chez les patients atteints de CAPS traités par le canakinumab, sans toutefois que les taux de transaminases aient simultanément augmenté.

**Tableau 6 : Proportion de patients ayant montré des élévations des taux d'ASAT/ALAT et de bilirubine après le début de l'étude, dans le groupe d'âge de 2 à < 4 ans et dans l'ensemble de la population atteinte de CAPS**

	Groupe des 2 à < 4 ans ACZ885 N = 7		Ens. population CAPS ACZ885 N = 194	
	Total*	n (%)	Total*	n (%)
Taux d'ALAT (SGPT)				
> 1 à < 3 x LSN	7	1 (14,3)	193	26 (13,5)
> 3 x LSN	7	0 (0,0)	193	7 (3,6)
> 5 x LSN	7	0 (0,0)	193	4 (2,1)
Taux d'ASAT (SGOT)				
> LSN	7	1 (14,3)	193	25 (13,0)
> 3 x LSN	7	0 (0,0)	193	5 (2,6)
> 5 x LSN	7	0 (0,0)	193	4 (2,1)
Taux de bilirubine (totale)				
> LSN	7	0 (0,0)	193	9 (4,7)
> 1,5 x LSN	7	0 (0,0)	193	0 (0,0)
> 2 x LSN	7	0 (0,0)	193	0 (0,0)
> 2 x LSN et ALAT ou ASAT > 3 x LSN	7	0 (0,0)	193	0 (0,0)

\*Nombre de patients pour qui des résultats obtenus après le traitement étaient disponibles.

LSN = limite supérieure de la normale

Certains patients ont présenté une hausse des taux d'ALAT et d'ASAT au cours de la première partie de l'étude D2304, après avoir reçu 1 dose d'Ilaris. Deux (2) patients sous placebo ont montré une diminution des taux dans la deuxième partie de l'étude, et l'un (1) d'entre eux a montré une augmentation des taux atteignant jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale pendant la troisième partie, alors qu'il était traité par Ilaris (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS), syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD), fièvre méditerranéenne familiale (FMF)**

Dans l'ensemble des cohortes de la deuxième et de la deuxième à la quatrième partie de l'étude N2301, tous les cas notables de survenue et d'aggravation d'anomalies observés après le début de l'étude au chapitre des paramètres biochimiques et des paramètres d'analyse urinaire ont été

d'intensité légère ou de grade 1 selon la classification CTCAE. Au cours de la deuxième à la quatrième partie de l'étude, dans le groupe ACZ total, aucun patient n'a présenté de variations sur le plan de la clairance de la créatinine, des gamma-glutamyltransférases, du cholestérol et des triglycérides. La variation la plus fréquemment observée, soit chez 28,4 % des patients, a été une hausse de la créatinémie  $\geq 25$  % par rapport aux valeurs de départ. Aucun patient du groupe ACZ total n'a présenté une hausse de la créatinémie  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale (LSN). En général, la variation au chapitre des paramètres chimiques cliniques et des analyses urinaires a été comparable dans les cohortes FMF, HIDS/MKD et TRAPS.

### **Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS)**

*Hématologie* : Des diminutions du nombre de globules blancs se chiffrant à  $\leq 0,8$  fois la limite inférieure de la normale (LIN) ont été signalées chez 5 patients (10,4 %) dans le groupe Ilaris par comparaison à 2 patients (4,0 %) dans le groupe placebo.

Des diminutions transitoires du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles à moins de  $1 \times 10^9/L$  ont été rapportées chez 3 patients (6,0 %) dans le groupe Ilaris par comparaison à 1 patient (2,0 %) dans le groupe placebo. Une diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles à  $< 0,5 \times 10^9/L$  a été observée chez un patient du groupe Ilaris et chez aucun patient du groupe placebo (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des diminutions légères ( $< LIN$  et  $> 75 \times 10^9/L$ ) et transitoires du nombre de plaquettes ont été observées chez 3 patients traités par Ilaris (6,3 %) par rapport à 1 patient du groupe placebo (2,0 %).

*ALAT/ASAT* : Des élévations des taux d'ALAT et/ou d'ASAT atteignant  $> 3$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez 2 patients du groupe Ilaris (4,1 %) et 1 patient du groupe placebo (2,0 %). Les valeurs étaient dans la limite de la normale chez tous les patients à la visite suivante.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions entre Ilaris et d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'études formelles.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Il n'y a pas eu d'études spécifiques concernant les interactions entre le mode de vie et le canakinumab.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Immunisation** : On ne dispose d'aucunes données sur l'effet des vaccins vivants ou la transmission secondaire d'une infection par les vaccins vivants chez les patients recevant Ilaris. Les vaccins vivants ne doivent donc pas être inoculés aux personnes traitées par Ilaris. Il est conseillé d'administrer aux enfants et aux adultes tous les vaccins vivants recommandés par les lignes directrices d'immunisation avant d'entreprendre un traitement par Ilaris, si possible (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vaccinations](#)).

Les résultats d'une étude d'une durée de 56 semaines menée en mode ouvert chez des patients atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) ont démontré que tous les 7 patients âgés de 4 ans ou moins ayant reçu des vaccins pédiatriques non vivants conformes aux normes thérapeutiques ont présenté des taux protecteurs d'anticorps.

**Substrats du cytochrome P450** : L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP450 peut être inhibée par les cytokines qui stimulent l'inflammation chronique, telle l'interleukine-1 bêta. Par conséquent, l'expression du CYP450 peut être normalisée lorsqu'un puissant traitement inhibiteur de la cytokine, tel le canakinumab, est instauré. Ce fait revêt une importance clinique dans le cas des substrats du CYP450 qui ont un index thérapeutique faible, pour lesquels la dose doit être réglée au cas par cas (p. ex., warfarine). Lors de l'amorce du traitement par le canakinumab chez des patients traités par ces types de médicaments, une surveillance des effets thérapeutiques ou des concentrations des substances actives doit être réalisée, et la dose de chacun des médicaments, réglée si nécessaire.

**Inhibiteurs du TNF et inhibiteurs de l'IL-1** : Aucune étude n'a été menée sur l'administration concomitante d'Ilaris avec d'autres médicaments qui inhibent l'IL-1. D'après le risque d'interactions pharmacologiques existant entre Ilaris et un antagoniste des récepteurs de l'IL-1 recombinant, l'emploi concomitant d'Ilaris et d'autres agents bloquant l'IL-1 ou son récepteur n'est pas recommandé.

Une fréquence accrue d'infections graves a été associée à un autre bloqueur de l'IL-1 administré en association à un inhibiteur du TNF. L'administration concomitante d'Ilaris et d'un inhibiteur du TNF n'est pas recommandée, car elle pourrait entraîner une augmentation du risque d'infection grave.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Comme le canakinumab est injecté par voie sous-cutanée, aucune étude sur les effets de la consommation de nourriture pendant le traitement par Ilaris n'a été réalisée.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'interaction du canakinumab avec les médicaments ou les suppléments à base d'herbes médicinales

n'a pas été étudiée.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucun résultat ne donne à penser que le canakinumab influe sur les résultats des tests de laboratoire.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le canakinumab est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ ) humain d'isotype IgG1/ $\kappa$ . Il a une forte affinité pour l'IL-1 $\beta$  humaine, dont il neutralise l'activité en bloquant son interaction avec les récepteurs IL-1. Il prévient donc l'activation génique entraînée par l'IL-1 $\beta$  et la production de médiateurs inflammatoires, tels que l'interleukine-6 ou la cyclooxygénase-2.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### CAPS

Dans le cas des maladies inflammatoires, une production excessive d'IL-1 $\beta$  mène à une inflammation locale ou générale, augmente la production des marqueurs de réponse de la phase aiguë, comme les protéines C-réactive et sérum amyloïde A, et aggrave la fièvre. Chez les patients atteints de CAPS, une élévation du taux de protéine amyloïde sérique A a été associée à la survenue d'amylose généralisée. Le canakinumab a pour effet pharmacodynamique de se lier à l'IL-1 $\beta$  et de l'inactiver. Il inhibe ainsi les phénomènes se produisant en aval de la voie de signalisation de l'IL-1, y compris la production d'IL-1 $\beta$ , l'activation du gène lié à la voie de l'IL-1 $\beta$ , l'augmentation du taux de protéines de la phase aiguë, telles que la sérum amyloïde A et la C-réactive, et la mobilisation des neutrophiles et des plaquettes provenant de la moelle osseuse.

Le traitement par Ilaris est rapidement efficace chez les patients atteints de CAPS, qui présentent une surproduction incontrôlée d'IL-1 $\beta$  se manifestant par une fièvre, de la fatigue, une éruption cutanée, de l'arthrite, une leucocytose, un taux élevé de plaquettes et une réponse des protéines de la phase aiguë. Après le traitement, les taux de protéines C-réactive et sérum amyloïde A, de leucocytes et de plaquettes se sont normalisés en peu de temps, dans les 8 jours suivant son administration.

#### Maladie de Still (AJIS et maladie de Still de l'adulte)

L'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) et la maladie de Still de l'adulte sont des maladies auto-inflammatoires graves, médiées par l'immunité innée par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires, dont l'une des principales est l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ).

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) du canakinumab ( $16 \pm 3,5$  mcg/mL) s'obtient, chez les adultes atteints d'un CAPS, environ 7 jours après l'administration d'une dose de 150 mg par voie sous-cutanée. La demi-vie terminale moyenne du médicament est de 26 jours.

Dans la population atteinte de CAPS comprenant des enfants âgés de 2 ans ou plus, la biodisponibilité absolue du canakinumab administré par voie sous-cutanée est estimée à 66 %. Les paramètres d'exposition (comme l'ASC et la  $C_{max}$ ) augmentent de façon proportionnelle à la dose lorsque le médicament est administré par perfusion intraveineuse à raison de 0,30 à 10,0 mg/kg ou injecté par

voie sous-cutanée à des doses de 150 à 600 mg.

### Distribution

Le canakinumab se lie à l'IL-1 $\beta$  sérique. Le volume de distribution (V $\text{éq}$ ) du canakinumab varie selon le poids corporel et est estimé à 6,2 L chez un patient type atteint de CAPS et pesant 70 kg, à 5,0 L chez un patient atteint d'un syndrome de fièvre périodique (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) et pesant 55 kg, tandis qu'il est estimé à 3,2 L chez un patient atteint d'AJIS et pesant 33 kg. Chez les patients atteints de CAPS et les patients atteints d'AJIS, les ratios d'accumulation s'avèrent respectivement 1,3 fois et 1,6 fois supérieurs à ceux qui sont escomptés après l'administration de 150 mg de canakinumab par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines pendant 6 mois et de 4 mg/kg toutes les 4 semaines (voir la section [4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#)).

### Élimination

La clairance (CL) du canakinumab varie selon le poids corporel et est estimée à 0,17 L/jour chez un patient type atteint de CAPS et pesant 70 kg, à 0,14 L/jour chez un patient atteint d'un syndrome de fièvre périodique (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) et pesant 55 kg, et à 0,11 L/jour chez un patient atteint d'AJIS et pesant 33 kg. Après prise en compte des différences de poids corporel, on n'a pas observé de différences cliniques significatives entre les patients atteints de CAPS, du TRAPS, du HIDS/MKD et de la FMF, et ceux atteints d'AJIS pour ce qui est des propriétés pharmacocinétiques du canakinumab.

Aucun signe d'accélération de la clairance ni de changement des propriétés pharmacocinétiques dépendantes du temps n'a été noté à la suite de l'administration de doses multiples de canakinumab. On n'a observé aucune différence pharmacocinétique liée au sexe ou à l'âge après correction en fonction du poids corporel.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les propriétés pharmacocinétiques du médicament sont similaires chez les patients atteints d'un syndrome de fièvre périodique (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF) et ceux qui sont atteints d'AJIS.

Chez les enfants atteints de CAPS âgés d'au moins 4 ans, la concentration plasmatique maximale du canakinumab est atteinte de 2 à 7 jours après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg ou de 2 mg/kg. La demi-vie terminale allait de 22,9 à 25,7, ce qui se compare aux propriétés pharmacocinétiques observées chez les adultes. Selon l'analyse du modèle de population, les paramètres pharmacocinétiques du canakinumab chez les enfants de 2 à moins de 4 ans sont semblables à ceux qu'on observe chez les patients de 4 ans ou plus.

Chez les patients atteints d'un syndrome de fièvre périodique (TRAPS, HIDS/MKD, FMF), les concentrations minimales comme paramètre relatif à l'exposition à la suite de l'administration sous-cutanée de canakinumab à raison de 2 mg/kg (chez ceux dont le poids corporel est  $\leq$  40 kg) ou 150 mg (chez ceux dont le poids corporel est  $>$  40 kg) toutes les 4 semaines étaient comparables dans les différents groupes d'âge variant de 2 à  $<$  18 ans.

Chez les patients atteints d'AJIS, les paramètres relatifs à l'exposition (comme l'ASC et la  $C_{\text{max}}$ ) étaient comparables dans tous les groupes d'âge, de 2 à  $<$  20 ans, après l'administration sous-cutanée de canakinumab à 4 mg/kg toutes les 4 semaines.

Chez les patients atteints de la maladie de Still de l'adulte, l'exposition au canakinumab a été semblable à celle observée chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique

systemique (AJIS), selon une analyse pharmacocinétique de population de données obtenues par échantillonnage épars chez 26 patients atteints de la maladie de Still de l'adulte.

- **Personnes âgées** : Selon le modèle de liaison, l'âge des sujets n'a eu aucune influence sur les principaux paramètres pharmacocinétiques (clairance et volumes de distribution) du canakinumab après la correction en fonction du poids. Il est bon de noter que le nombre de patients âgés d'au moins 65 ans n'a pas été suffisant pour déterminer si les paramètres pharmacocinétiques du canakinumab diffèrent réellement chez les personnes âgées et les patients plus jeunes.
- **Origine ethnique** : Selon le modèle de liaison pharmacocinétique de la population de sujets, qui comprenait 175 personnes de race blanche, 54 Asiatiques (dont 48 Japonais en bonne santé et 6 Asiatiques originaires d'autres pays), 1 personne de race noire, 1 Autochtone américain et 2 autres personnes classées dans la catégorie « Autres », les paramètres pharmacocinétiques observés ont été comparables chez les patients atteints de CAPS, majoritairement de race blanche, et les volontaires japonais sains. L'ethnicité (appartenance ou non à la race japonaise) n'a pas été associée à des tendances particulières une fois les autres variables (âge, poids) prises en compte.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude formelle n'a été menée pour examiner la pharmacocinétique d'Illaris administré par voie sous-cutanée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude formelle n'a été menée pour examiner la pharmacocinétique d'Illaris administré par voie sous-cutanée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les flacons d'Illaris qui n'ont pas été ouverts doivent être conservés dans un réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Conserver Illaris dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

Avant l'injection, laisser reposer le flacon non ouvert jusqu'à ce que la solution atteigne la température ambiante. Ne pas exposer le flacon à la chaleur. Une fois le bouchon percé, la solution doit être utilisée immédiatement.

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Illaris solution pour injection à 150 mg/1 mL est offerte dans des flacons à usage unique et individuel. On doit jeter tout produit inutilisé et tous les déchets selon les exigences régionales.

Remarque : Toute solution destinée à l'usage parentéral doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration, afin de vérifier qu'elle est exempte de particules et qu'il n'y a pas de décoloration, dans la mesure où le contenant et la solution permettent cette vérification. La solution doit être exempte de toute particule et sans couleur ou avoir une légère teinte jaune brunâtre.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Canakinumab

Nom chimique :

- Immunoglobuline G1, anti-(interleukine-1 bêta [IL-1 $\beta$ ] humaine) (région V de la chaîne lourde du canakinumab, anticorps monoclonal humain)
- Immunoglobuline G1, anticorps monoclonal humain anti-(interleukine-1 bêta [IL-1 $\beta$ ] humaine); chaîne lourde (1Glu>Glp)- $\gamma$ 1 (221-214')-disulfure avec la chaîne légère  $\kappa$ , dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>6452</sub>H<sub>9958</sub>N<sub>1722</sub>O<sub>2010</sub>S<sub>42</sub>

Mr = 145 157 daltons.

Formule de structure:

Ala	A	68	Gly	G	86	Pro	P	92
Arg	R	40	His	H	26	Ser	S	166
Asn	N	52	Ile	I	30	Thr	T	100
Asp	D	58	Leu	L	98	Trp	W	22
Cys	C	32	Lys	K	90	Tyr	Y	56
Gln	Q	64	Met	M	10	Val	V	122
Glu	E	64	Phe	F	48			

Propriétés physicochimiques :

Le pH de la solution aqueuse de canakinumab s'inscrit entre 6,2 et 6,8.

Les points isoélectriques des principales variantes du canakinumab, qui ont été déterminés par focalisation isoélectrique, se situent entre 8,4 et 8,9.

Le coefficient d'extinction molaire à 280 nm calculé à partir de la séquence d'acides aminés (selon la méthode de Gill et de von Hippel, 1989) est de  $1,369 \times 10^3$  mL/(g · cm).

#### Caractéristiques du produit :

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain génétiquement modifié dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL 1 $\beta$ ) humaine, appartenant à la sous-classe d'isotype IgG1/ $\kappa$  et se liant avec une forte affinité à cette interleukine. Il est exprimé dans une lignée cellulaire SP2/O-Ag14 de souris et se compose de 2 chaînes lourdes de 447 (ou de 448) résidus et de 2 chaînes légères de 214 résidus. Sa masse moléculaire est de 145 157 Da. Les deux chaînes lourdes du canakinumab portent des chaînes d'oligosaccharides, qui sont liées à l'un de leurs résidus asparagine (Asn-298).



## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

En tout, 194 patients atteints de CAPS, soit 31 cas de FCAS, 110 cas de MWS, et 52 cas de NOMID, et âgés de 2 à 91 ans au moment où le traitement par le canakinumab a été amorcé ont pris part à 1 essai clinique contrôlé par placebo et à 4 essais non contrôlés sur les CAPS, dans lesquels l'exposition globale au canakinumab a été de 269,46 années-patients et la durée maximale du traitement, de 5,5 ans. De ce nombre, 69 étaient des enfants ou des adolescents (âgés de 2 à 17 ans). Les protocoles de ces trois essais sont décrits dans le [Tableau 7](#).

**Tableau 7 : Résumé des études cliniques étayant l'efficacité et l'innocuité du canakinumab chez les patients atteints de CAPS**

N° de l'étude	Protocole de l'étude	Posologie, mode d'administration et durée du traitement	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (valeurs extrêmes)	Sexe
A2102	Étude de phase II menée en mode ouvert sans répartition aléatoire en vue d'évaluer l'efficacité clinique, l'innocuité et les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de différentes doses de canakinumab administrées par voie i.v. et s.-c. chez des patients porteurs de mutations du gène NALP3 et présentant le tableau clinique du MWS, d'une NOMID et d'un MWS concomitants, ou du FCAS.	Volet 1 : dose unique de 10 mg/kg par voie i.v., dose unique de 1 mg/kg par voie i.v. après la première poussée, dose unique de 150 mg par voie s.-c. après la seconde poussée. Volet 2 : dose unique de 150 mg par voie s.-c. après chaque nouvelle poussée (dose équivalente de 2 mg/kg par voie s.-c. chez les enfants âgés de 4 à 16 ans). Au besoin, perfusion par voie i.v. ou injection par voie s.-c. d'une dose de secours de 5 ou de 10 mg/kg Durée : durée maximale de 28 mois; durée médiane de 46 semaines. Administration d'une dose après chaque nouvelle poussée, jusqu'à l'admission aux études de phase III CACZ885D2304 ou CACZ885D2306, ou jusqu'à la fin de l'étude	34	4 et 51 ans	Masculin et féminin



D2308	Étude ouverte sur l'efficacité et l'innocuité à long terme menée auprès de patients japonais atteints de CAPS (FCAS, MWS ou NOMID)	150 mg par voie s.-c. toutes les 8 semaines (> 40 kg) ou 2 mg/kg par voie s.-c. toutes les 8 semaines (≤ 40 kg) Augmentation de la dose par paliers : 300 mg par voie s.-c. ou 4 mg/kg (entre 15 et 40 kg), 450 mg par voie s.-c. ou 6 mg/kg (entre 15 et 40 kg), et jusqu'à 600 mg par voie s.-c. ou 8 mg/kg (entre 15 et 40 kg)  Durée : 48 semaines at AI	19	2 et 48 ans	Masculin et féminin
D2201	Étude ouverte comportant un traitement de 24 mois et visant à établir l'innocuité, la tolérabilité, l'efficacité et le comportement pharmacocinétique/ pharmacodynamique chez des patients atteints de NOMID/CINCA	Schéma posologique variable : dose initiale de canakinumab administrée toutes les 8 semaines de 150 mg (ou 2 mg/kg chez les patients pesant 40 kg ou moins) pour les 3 premiers patients admis ou de 300 mg (ou 4 mg/kg chez les patients pesant 40 kg ou moins)  Durée : 6 mois (+ prolongation à 2 ans)	6	11 et 34 ans	Masculin et féminin

s.-c. : sous-cutanée

L'efficacité et l'innocuité d'Ilaris dans le traitement des CAPS ont été établies dans le cadre de l'étude D2304, un essai en trois parties mené auprès de patients âgés de 9 à 74 ans présentant le phénotype MWS. Durant l'étude, les patients qui pesaient plus de 40 kg ont reçu des doses de 150 mg d'Ilaris, et ceux qui pesaient entre 15 et 40 kg ont reçu des doses de 2 mg/kg. La première partie de l'étude consistait en une phase de traitement en mode ouvert de 8 semaines durant laquelle tous les patients ont reçu une dose unique d'Ilaris. Les patients qui, à la 8<sup>e</sup> semaine, avaient obtenu une réponse clinique complète et n'avaient pas subi de nouvelle poussée, ont été répartis aléatoirement et sont passés à la deuxième partie de l'étude, soit une période de repos thérapeutique de 24 semaines menée à double insu et contrôlée par placebo. Les patients qui sont arrivés au terme de la deuxième partie et ceux qui ont été aux prises avec une nouvelle poussée de la maladie ont été admis à la troisième partie de l'étude, qui était une phase de traitement actif de 16 semaines menée en mode ouvert. Par réponse complète, on entendait l'obtention d'une cote « minime » ou « amélioration » à l'évaluation de l'activité de la maladie par le médecin (PHY) et à l'évaluation de l'atteinte cutanée (SKD), et des taux sériques de protéine C-réactive (CRP) et sérum amyloïde A (SAA) inférieurs à 10 mg/L. Une poussée correspondait par définition à des taux de CRP et/ou de SAA supérieurs à 30 mg/L associés soit à une

cote « légère » ou « aggravation » à l'évaluation PHY, soit à une cote « minime » ou « aggravation » aux évaluations PHY et SKD.

Les caractéristiques démographiques initiales des patients sont présentées dans le [Tableau 8](#) ci-dessous. Les patients, dont la grande majorité avait au moins 17 ans, étaient atteints d'un type de CAPS évolutif, comme en témoignent les taux élevés de CRP et de SAA qu'ils présentaient.

Cinq (5) patients âgés de moins de 18 ans ont pris part à l'étude (3 patients âgés de 9, de 15 et de 17 ans dans le groupe canakinumab, et 2 patients âgés de 14 et de 16 ans dans le groupe placebo).

**Tableau 8: Caractéristiques démographiques et marqueurs de l'évolution de la maladie au départ (population de l'analyse de l'innocuité)\* dans l'étude D2304**

Caractéristiques démographiques	1 <sup>re</sup> partie	D'après la répartition aléatoire effectuée au début de la 2 <sup>e</sup> partie		
	ACZ885 N = 35	ACZ885 N = 15	Placebo N = 16	Total N = 31
<b>Âge au départ – n (%)</b>				
≥ 4 - < 17	4 (11,4)	2 (13,3)	2 (12,5)	4 (12,9)
≥ 17 - < 41	17 (48,6)	6 (40,0)	9 (56,3)	15 (48,4)
≥ 41 - < 75	14 (40,0)	7 (46,7)	5 (31,3)	12 (38,7)
<b>Sexe – n (%)</b>				
Féminin	25 (71,4)	14 (93,3)	7 (43,8)	21 (67,7)
Masculin	10 (28,6)	1 (6,7)	9 (56,3)	10 (32,3)
<b>Cohorte – n (%)</b>				
Patients de l'étude CACZ885A2102	9 (25,7)	4 (26,7)	3 (18,8)	7 (22,6)
Patients jamais traités par l'ACZ885	26 (74,3)	11 (73,3)	13 (81,3)	24 (77,4)
<b>Race – n (%)</b>				
Asiatiques	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (3,2)
Blancs	33 (94,3)	15 (100)	14 (87,5)	29 (93,5)
Autres	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (3,2)
<b>Taux de protéine C-réactive (mg/L)</b>				
n	35	15	16	31
Taux moyen	30,7	29,2	37,6	33,6
É-T	27,07	25,65	29,03	27,32
Taux médian	20,0	19,6	26,0	22,0
<b>Taux de sérum amyloïde A (mg/L)</b>				
n	35	15	16	31
Taux moyen	137,3	141,9	162,2	152,4
É-T	165,64	178,44	167,57	170,31
Taux médian	48,9	48,2	111,9	84,8

\* Tous les patients étaient atteints de MWS sauf 2, chez qui le MWS se doublait d'une NOMID.

L'essai pivot D2304 était une étude multicentrique de 48 semaines en trois parties, soit une phase de traitement en mode ouvert de 8 semaines (première partie), une période de repos thérapeutique de 24 semaines contrôlée par placebo et menée à double insu après répartition aléatoire (deuxième partie) et une phase de traitement de 16 semaines menée en mode ouvert (troisième partie). Il avait pour but d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'Illaris chez des patients atteints de MWS.

- Première partie : On a observé une réponse clinique et une réponse biologique (biomarqueurs) complètes à Illaris (ce qui correspond par définition à une combinaison des paramètres suivants : évaluation globale par le médecin des symptômes auto-inflammatoires et cutanés ≤ «minime» et taux de CRP et de SAA < 10 mg/L) chez 97 % des patients; 71 % d'entre eux ont obtenu une réponse complète dans les 7 jours ayant suivi l'instauration du traitement (voir la [Figure 1](#) et le [Tableau 9](#)).
- Deuxième partie : Durant la période de repos thérapeutique de l'essai pivot, le principal paramètre d'évaluation était l'apparition d'une nouvelle poussée : aucun (0 %) des patients auxquels on avait attribué Illaris n'a eu de nouvelle poussée, alors que 81 % des patients sous placebo ont subi une nouvelle poussée de MWS. L'intervalle de confiance à 95 % pour la différence existant entre les groupes quant à la proportion de poussées allait de 53 à 96 %;  $p < 0,001$  (voir le [Tableau 7](#)).
- Troisième partie : On a de nouveau observé une nette amélioration des paramètres cliniques et sérologiques témoignant de l'activité de la maladie chez les patients qui avaient reçu un placebo lors de la deuxième partie de l'étude et qui, par la suite, ont reçu Illaris dans le cadre de la phase de prolongation en mode ouvert. Cette amélioration s'est révélée comparable à celle observée chez les patients qui ont été traités par Illaris tout au long de l'étude. Les résultats des analyses de laboratoire observés, notamment les taux élevés de CRP et de SAA, et le nombre élevé de neutrophiles et de plaquettes, se sont normalisés rapidement, c'est-à-dire en l'espace de quelques jours après l'injection de canakinumab.

Sont présentés dans le [Tableau 9](#) les résultats de l'évaluation de l'atteinte cutanée et de l'évaluation par le médecin de l'activité de la maladie auto-inflammatoire enregistrés dans les première, deuxième et troisième parties de l'étude D2304.

**Tableau 9 : Évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin et évaluation de l'atteinte cutanée – Fréquence des poussées et comparaison des groupes de traitement durant les 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> parties de l'étude (résultats pour l'AIT-RADO)**

	Début de la 1 <sup>re</sup> partie		Début de la 2 <sup>e</sup> partie		Fin de la 2 <sup>e</sup> partie		Fin de la 3 <sup>e</sup> partie	
	Ilaris (N = 15)	Placebo (N = 16)	Ilaris (N = 15)	Placebo (N = 16)	Ilaris (N = 15)	Placebo (N = 16)	Ilaris (N = 15)	Placebo (N = 16)
Évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin – n (%)								

Absente	0	0	9 (60)	8 (50)	8 (53)	0	10 (67)	10 (63)
Minime	1 (7)	0	4 (27)	8 (50)	7 (47)	4 (25)	5 (33)	5 (31)
Légère	2 (13)	5 (31)	2 (13)	0	0	8 (50)	0	1 (6)
Modérée	10 (67)	9 (56)	0	0	0	4 (25)	0	0
Intense	2 (13)	2 (12)	0	0	0	0	0	0
<b>Évaluation de l'atteinte cutanée – n (%)</b>								
Absente	1 (7)	2 (12)	13 (87)	13 (81)	14 (93)	5 (31)	15 (100)	14 (88)
Minime	3 (20)	3 (19)	2 (13)	3 (19)	1 (7)	3 (19)	0	2 (13)
Légère	4 (27)	5 (31)	0	0	0	5 (31)	0	0
Modérée	7 (47)	5 (31)	0	0	0	3 (19)	0	0
Grave	0	1 (16)	0	0	0	0	0	0

AIT : Analyse en intention de traiter; RADO : report en aval de la dernière observation

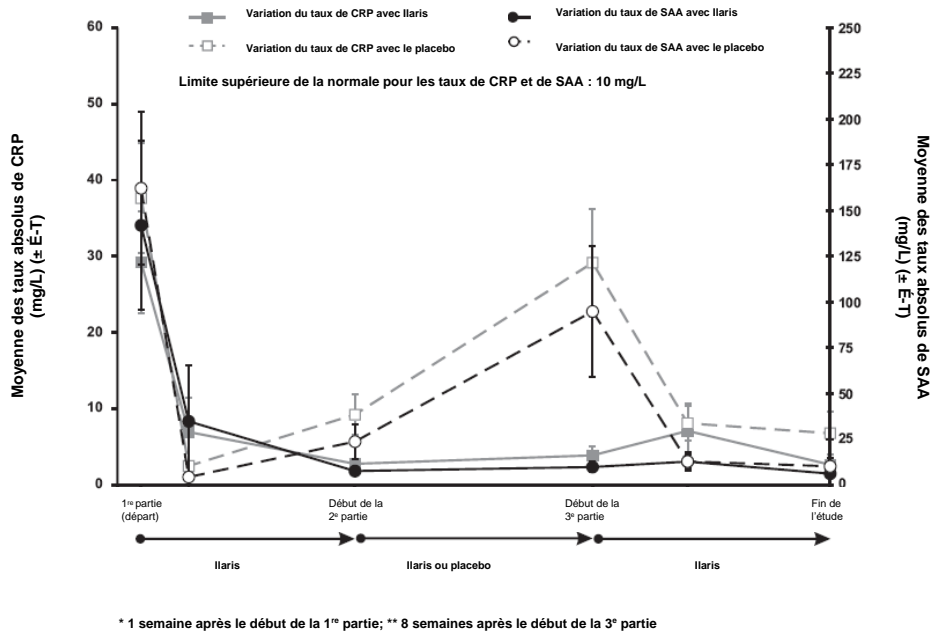
Au début de la deuxième partie de l'étude (8<sup>e</sup> semaine), 13,3 % des patients sous canakinumab ont obtenu la cote « légère » à l'évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin, et aucun de ces patients ne s'est vu attribuer une cote inférieure à « légère ». Aucun des patients sous placebo n'a eu une cote inférieure à « minime ». À l'issue de la deuxième partie de l'étude, l'évaluation globale par le médecin a révélé que l'activité de la maladie auto-inflammatoire était minime ou absente chez tous les patients sous canakinumab, alors que l'on a observé de tels résultats seulement chez 4 patients (25 %) du groupe placebo.

Selon l'évaluation des symptômes cutanés effectuée à la 8<sup>e</sup> semaine, l'atteinte cutanée était absente ou minime dans les deux groupes. Au terme de la deuxième partie de l'étude, 14 patients (93 %) du groupe canakinumab ne présentaient aucun symptôme cutané, comparativement à 5 des patients sous placebo (Tableau 9).

Les marqueurs de l'inflammation, soit les taux de CRP et de SAA, se sont normalisés dans les 8 jours qui ont suivi l'amorçage du traitement chez la majorité des patients. Les taux moyens de CRP et de SAA sont demeurés normaux tout au long de l'étude D2304 chez les patients qui ont suivi un traitement continu par le canakinumab, alors qu'ils ont augmenté dans le groupe placebo. En fait, les taux de CRP et de SAA ont augmenté après l'arrêt du traitement par le canakinumab au début de la deuxième partie, mais sont retournés à la normale une fois que ce traitement a été réinstauré au début de la troisième

partie de l'étude. Les courbes illustrant la variation des taux de CRP et de SAA étaient similaires (Figure 1).

**Figure 1 : Taux moyens de protéine C-réactive et de protéine amyloïde sérique A à la fin des 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> parties de l'étude D2304**



Cinq (5) patients atteints de NOMID, ou CINCA, (4 d'entre eux présentant des symptômes de MWS et de NOMID) ont été traités dans le cadre d'une étude de phase II. Ils avaient tous obtenu une réponse complète au 8<sup>e</sup> jour. Le temps médian écoulé avant la survenue d'une nouvelle poussée a été plus court chez les patients atteints de NOMID, ou CINCA, (95 jours) que chez ceux atteints de MWS (120 jours).

Deux études de phase III ouvertes, non contrôlées et de longue durée ont été réalisées. L'une d'elles visait à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du canakinumab chez des patients atteints de CAPS. La durée totale du traitement s'est établie entre 6 mois et 2 ans. L'autre étude a été menée en mode ouvert auprès de patients japonais atteints de CAPS et avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du canakinumab auprès de cette population durant 24 semaines, mais, en vertu d'une phase de prolongation, l'étude pouvait durer jusqu'à 48 semaines. L'étude avait pour principal objectif d'évaluer la proportion de patients exempts de rechute à la 24<sup>e</sup> semaine, y compris les patients chez qui la dose avait été augmentée.

Selon l'analyse de l'efficacité menée à l'aide des données regroupées de ces études, 65,6 % des patients n'ayant pas été traités auparavant par le canakinumab ont obtenu une réponse complète à la dose de 150 mg ou de 2 mg/kg, tandis que 85,2 % ont obtenu une réponse complète à n'importe quelle dose. Parmi les patients traités à la dose de 600 mg ou de 8 mg/kg (ou même à une dose plus élevée), 43,8 % ont obtenu une réponse complète; 20,3 % des patients ayant obtenu une réponse complète ont subi une rechute. On a défini la rechute comme étant : 1) un taux de protéine C-réactive (PCR) et/ou de sérum amyloïde A (SAA) > 30 mg/L, et 2) une évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin de cote supérieure à « minime » ou une évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin de cote « minime » ou supérieure et de l'atteinte

cutanée de cote supérieure à « minime ». Par ailleurs, les patients qui n’avaient pas toute l’information requise pour déterminer s’il s’agissait d’une rechute ont été considérés comme étant en train de subir une rechute. On a exclu du calcul des rechutes les patients qui n’ont pas obtenu de réponse complète quelle que soit la dose administrée (n = 10, 7,8 %). Le pourcentage de patients ayant subi une rechute était le plus élevé chez ceux atteints de NOMID (34,4 %), suivis des phénotypes MWS (17,5 %) et FCAS (10,3 %). Les rechutes ont été plus fréquentes chez les enfants (26,1 %), et plus particulièrement chez ceux de moins de 4 ans (50 %), mais la gravité du phénotype et de la maladie chez les jeunes enfants peut avoir eu un important rôle à jouer dans ce résultat.

L’expérience acquise chez les patients ayant obtenu une réponse complète après augmentation de la dose à 600 mg (8 mg/kg) toutes les 8 semaines laisse entendre qu’une dose plus élevée pourrait être bénéfique chez les patients qui n’obtiennent pas ou ne maintiennent pas une réponse complète aux doses recommandées (150 mg ou 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 et 40 kg).

Il a fallu plus souvent administrer une dose accrue aux patients âgés de 2 à moins de 4 ans et aux patients présentant des symptômes de NOMID/CINCA qu’à ceux atteints de FCAS ou de MWS.

### Enfants

En tout, 69 enfants âgés de 2 à 17 ans ont participé aux essais sur l’emploi du canakinumab pour le traitement des CAPS. Dans l’ensemble, un plus faible pourcentage d’enfants (75 %) que d’adultes (92 %) ont obtenu une réponse complète, mais la gravité du phénotype et de la maladie chez les jeunes enfants peut avoir eu un important rôle à jouer dans ce résultat.

C’est dans le groupe des enfants de 2 à 3 ans qu’on a obtenu le plus faible taux de réponse complète et qu’on a dû augmenter le plus souvent la dose comparativement aux autres groupes d’âge. Six des 7 patients âgés de 2 à 3 ans présentaient le phénotype NOMID; 3 d’entre eux ont obtenu une réponse complète qui, chez l’un d’eux, a été suivie d’une rechute.

**Tableau 10 : Enfants atteints de CAPS en fonction du phénotype et de la tranche d’âge**

Enfants (n = 69)			
Type	De 2 à 3 ans	De 4 à 11 ans	De 12 à 17 ans
FCAS	0	3	2
MWS	1	16	13
NOMID	6	8	19

### Limites des études cliniques

Les investigateurs n’ont pas reçu de directives particulières quant à la manière de procéder à l’évaluation clinique. C’est essentiellement en se remettant à leur jugement clinique et en tenant



compte des antécédents médicaux des patients que les professionnels de la santé ont effectué l'évaluation globale.

Aucun critère n'avait été défini pour l'évaluation de l'atteinte cutanée. Là encore, l'évaluation de la gravité des symptômes cutanés a reposé essentiellement sur le jugement clinique des professionnels de la santé et les antécédents médicaux des patients.

Le taux de concordance entre l'évaluation globale effectuée par le professionnel de la santé et celle effectuée par le patient est modéré : il s'est établi à 33,3 % pour le groupe Ilaris et à 60,0 % pour le groupe placebo, d'après le test du *kappa* de Cohen.

Étant donné le nombre limité de patients ayant pris part au programme, l'analyse de l'efficacité à l'aide des données regroupées a été menée au moyen d'études ayant un protocole similaire et des algorithmes d'augmentation de la dose légèrement différents afin que puisse être évalué le plus grand nombre de patients possible.

### **Traitement du TRAPS, du HIDS/MKD et de la FMF**

L'efficacité et l'innocuité d'Illaris dans le traitement du TRAPS, du HIDS/MKD et de la FMF ont été démontrées dans le cadre d'un essai pivot mené en 4 parties (N2301) auprès de 3 cohortes de patients atteints de maladies distinctes ayant regroupé 185 patients âgés de > 28 jours. Au cours de la 1<sup>re</sup> partie, les patients de chaque cohorte âgés de 2 ans ou plus ont été admis à une phase de sélection de 12 semaines durant laquelle ils ont fait l'objet d'une évaluation de la survenue de poussées. Dans le cadre de la 2<sup>e</sup> partie, dès la survenue d'une poussée, les patients étaient admis à la phase de traitement de 16 semaines contrôlée par placebo et menée à double insu après répartition aléatoire, au cours de laquelle ils ont reçu Illaris à raison de 150 mg (2 mg/kg chez les patients pesant ≤ 40 kg) par voie sous-cutanée (s.-c.) ou un placebo toutes les 4 semaines. Les patients ayant terminé 16 semaines de traitement et qui ont été classés comme « répondeurs » ont été admis à la phase de sevrage de 24 semaines menée à double insu après répartition aléatoire (3<sup>e</sup> partie), durant laquelle ils ont reçu Illaris à raison de 150 mg (2 mg/kg chez les patients pesant ≤ 40 kg) par voie s.-c. ou un placebo toutes les 8 semaines. Les patients traités par Illaris à 150 mg (2 mg/kg chez les patients pesant ≤ 40 kg) toutes les 8 semaines qui n'ont présenté aucune poussée ont ensuite été admis à la phase de prolongation du traitement d'une durée de 72 semaines (4<sup>e</sup> partie).

Dans le cadre de la 2<sup>e</sup> partie, les patients traités par Illaris dont les poussées de la maladie ne se sont pas résolues, ou dont l'activité de la maladie a persisté du 8<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour (score PGA ≥ 2 ou taux de PCR > 10 mg/L et aucune diminution d'au moins 40 % par rapport aux valeurs de départ) ont reçu une dose supplémentaire de 150 mg (ou 2 mg/kg chez les patients pesant ≤ 40 kg). Les patients traités par Illaris dont les poussées de la maladie ne se sont pas résolues, ou dont l'activité de la maladie a persisté du 15<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour (score PGA ≥ 2 ou taux de PCR > 10 mg/L et aucune diminution d'au moins 70 % par rapport aux valeurs de départ) ont également reçu une dose supplémentaire de 150 mg (ou 2 mg/kg chez les patients pesant ≤ 40 kg). Au 29<sup>e</sup> jour ou dans les jours suivants, les patients traités par Illaris au cours de la 2<sup>e</sup> partie de l'étude qui présentaient un score PGA ≥ 2 et un taux de PCR ≥ 30 mg/L ont également vu leur dose augmentée. Ces patients ont tous poursuivi le traitement à raison de la dose augmentée de 300 mg (ou 4 mg/kg chez les patients pesant ≤ 40 kg) toutes les 4 semaines.

Les patients répartis au hasard dans la cohorte TRAPS (N = 46) étaient âgés de 2 à 76 ans (âge médian au début de l'étude : 15,5 ans), et, parmi eux, 57,8 % ne présentaient pas de fièvre au début de l'étude. Pour être admis dans la cohorte TRAPS, les patients devaient présenter une forme chronique ou récurrente de la maladie, définie par une fréquence annuelle de 6 poussées (nombre médian de

poussées par année : 9,0), assortie d'un score PGA supérieur ou égal à 2 et d'un taux de PCR supérieur à 10 mg/L (taux médian de PCR au début de l'étude : 112,5 mg/L). Dans le groupe TRAPS, 11 (50,0 %) des 22 patients répartis de façon aléatoire dans le groupe Ilaris à 150 mg toutes les 4 semaines (t4s) ont fait l'objet d'une augmentation de la dose à 300 mg t4s au cours de la période de traitement de 16 semaines, alors que 21 (87,5 %) des 24 patients répartis de façon aléatoire dans le groupe placebo sont passés au groupe Ilaris.

Les patients admis dans la cohorte HIDS/MKD (N = 72) étaient âgés de 2 à 47 ans (âge médian au début de l'étude : 11,0 ans), et, parmi eux, 41,7 % ne présentaient pas de fièvre au début de l'étude. Pour être admis dans la cohorte HIDS/MKD, les patients devaient avoir reçu la confirmation de leur diagnostic de HIDS, d'après les résultats connus relatifs au MVK/enzymatique (MKD) génétique, et des antécédents documentés d'au moins 3 poussées aiguës fébriles au cours d'une période de 6 mois (nombre médian de poussées par année : 12,0) en l'absence de traitement prophylactique et durant l'étude, présenter des poussées de HIDS définies par un score PGA supérieur ou égal à 2 et par un taux de PCR supérieur à 10 mg/L (taux médian de PCR au début de l'étude : 113,5 mg/L). Dans la cohorte HIDS/MKD, 19 (51,4 %) des 37 patients répartis de façon aléatoire dans le groupe Ilaris à 150 mg t4s ont fait l'objet d'une augmentation de la dose à 300 mg t4s au cours de la période de traitement de 16 semaines, alors que 31 (88,6 %) des 35 patients répartis de façon aléatoire dans le groupe placebo sont passés au groupe Ilaris.

Les patients admis dans la cohorte FMF (N = 63) étaient âgés de 2 à 69 ans (âge médian au début de l'étude : 18,0 ans), et, parmi eux, 76,2 % ne présentaient pas de fièvre au début de l'étude. Pour être admis dans la cohorte FMF, les patients devaient avoir fait l'objet d'une activité documentée de la maladie en dépit d'un traitement par la colchicine ou d'une intolérance documentée aux doses efficaces de colchicine. L'activité de la maladie était définie par la survenue d'au moins 1 poussée par mois (nombre médian de poussées par année : 18,0) et par un taux de PCR supérieur à 10 mg/L (taux de PCR médian au début de l'étude : 94,0 mg/L). Les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement par une dose stable de colchicine, sans la modifier. Des 63 patients de la cohorte FMF, 55 (87,3 %) ont reçu le traitement concomitant par la colchicine au moment de leur répartition aléatoire ou par la suite. Dans cette même cohorte, 10 (32,3 %) des 31 patients répartis de façon aléatoire dans le groupe Ilaris à 150 mg t4s ont vu leur dose augmentée à 300 mg t4s au cours de la période de traitement de 16 semaines, alors que 27 (84,4 %) des 32 patients répartis de façon aléatoire dans le groupe placebo sont passés à Ilaris.

Le paramètre d'efficacité principal de la période de traitement avec répartition aléatoire (2<sup>e</sup> partie) était la proportion de répondeurs au sein de chaque cohorte qui ont présenté une résolution de l'indice de poussées de la maladie au 15<sup>e</sup> jour de l'étude et qui n'ont subi aucune autre nouvelle poussée durant le reste de la période de traitement de 16 semaines. La résolution de l'indice de poussées de la maladie était définie par l'obtention d'un score d'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (PGA : *Physician's Global Assessment*) < 2 (minime ou absente) et d'un taux de PCR se situant dans les limites de la normale ( $\leq 10$  mg/L) ou affichant une réduction  $\geq 70$  % par rapport aux valeurs de départ. Une nouvelle poussée était définie par un score PGA  $\geq 2$  (maladie légère, modérée ou grave) et par un taux de PCR  $\geq 30$  mg/L. Les paramètres secondaires, tous fondés sur les résultats obtenus à la 16<sup>e</sup> semaine (fin de la 2<sup>e</sup> partie), comprenaient la proportion de patients présentant un score PGA < 2, une rémission sérologique (définie par un taux de PCR  $\leq 10$  mg/L) et un taux de protéine amyloïde sérique A (SAA) normalisé ( $\leq 10$  mg/L). Au cours des 16 semaines de traitement, on a jugé que les patients qui ont nécessité une augmentation de la dose, qui sont passés du placebo au canakinumab ou

qui ont abandonné l'étude pour quelque raison que ce soit avant la 16<sup>e</sup> semaine étaient des non-répondeurs.

En ce qui a trait au paramètre d'efficacité principal, Ilaris a été supérieur au placebo dans les 3 cohortes de patients atteints de maladies distinctes au chapitre de la proportion de patients qui ont présenté une résolution de l'indice de poussées de la maladie au 15<sup>e</sup> jour et qui n'ont subi aucune nouvelle poussée durant le reste de la période de traitement de 16 semaines.

**Tableau 11 : Comparaison des groupes de traitement – Patients qui répondaient au traitement à la 16<sup>e</sup> semaine, selon la cohorte (série complète d'analyses)**

Groupe	Ilaris à 150 mg	Placebo	Comparaison des traitements	
	n/N (%)	n/N (%)	DR (%) (IC à 95 %)*	Valeur de p
TRAPS	10/22 (45,5)	2/24 (8,3)	37,1 (8,2; 61,2)	0,0050**
HIDS/MKD	13/37 (35,1)	2/35 (5,7)	29,4 (6,1; 49,9)	0,0020**
FMF	19/31 (61,3)	2/32 (6,3)	55,0 (31,0; 73,0)	< 0,0001**

n = nombre de répondeurs; N = nombre de patients évaluable; DR = différence de risques; IC = intervalle de confiance

\* On a employé une méthode exacte pour obtenir la différence de risques et l'intervalle de confiance à 95 % correspondant.

\*\* Indique la pertinence statistique (unilatérale) à 0,025 fondée sur la méthode exacte de Fisher.

**Tableau 12 : Comparaison des groupes de traitement – Patients qui ont présenté un score PGA < 2, un taux de PCR ≤ 10 mg/L et un taux de SAA ≤ 10 mg/L à la 16<sup>e</sup> semaine, selon la cohorte (série complète d'analyses)**

Variable	TRAPS			HIDS/MKD			FMF		
	Ilaris à 150 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Comparaison des traitements DR (%) (IC à 95 %)*	Ilaris à 150 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Comparaison des traitements DR (%) (IC à 95 %)*	Ilaris à 150 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Comparaison des traitements DR (%) (IC à 95 %)*
PGA < 2	10/22 (45,5)	1/24 (4,2)	41,3 (12,8; 64,8)	17/37 (45,9)	2/35 (5,7)	40,2 (17,7; 59,7)	20/31 (64,5)	3/32 (9,4)	55,1 (31,0; 73,3)
PCR ≤ 10 mg/L	8/22 (36,4)	2/24 (8,3)	28,0 (-0,8; 53,8)	15/37 (40,5)	2/35 (5,7)	34,8 (11,9; 54,8)	21/31 (67,7)	2/32 (6,3)	61,5 (38,1; 78,4)
SAA ≤ 10 mg/L	6/22 (27,3)	0/24 (0,0)	27,3 (-1,1; 53,7)	5/37 (13,5)	1/35 (2,9)	10,7 (-13,1; 32,9)	8/31 (25,8)	0/32 (0,0)	25,8 (0,8; 47,8)

n = nombre de répondeurs; N = nombre de patients évaluable; DR = différence de risques; IC = intervalle de confiance.

\* On a employé une méthode exacte pour obtenir la différence de risques et l'intervalle de confiance à 95 % correspondant.

### Enfants

En tout, dans le cadre de l'essai portant sur le TRAPS, sur le HID/MKD et sur la FMF, 169 patients ont été répartis de façon aléatoire dans un groupe de traitement par le canakinumab, dont 102 enfants (patients atteints du TRAPS, du HIDS/MKD et de la FMF) âgés de 2 à 17 ans. De ce nombre, 9 patients étaient âgés de 2 à 4 ans. Les patients âgés de moins de 18 ans (enfants) constituaient 59 % de la cohorte TRAPS, 75 % de la cohorte HIDS/MKD et 46 % de la cohorte FMF. Dans ce groupe d'âge, à la 16<sup>e</sup> semaine, le pourcentage de répondeurs traités par Ilaris dans les cohortes TRAPS, HIDS/MKD et FMF se

situait à 35,7 %, 32,1 % et 71,4 %, respectivement, par rapport à 7,6 %, 7,6 % et 6,6% des patients du groupe placebo dans les cohortes TRAPS, HIDS/MKD et FMF, respectivement.

## Traitement de la maladie de Still (AJIS et maladie de Still de l'adulte)

### AJIS

L'efficacité d'Ilaris dans le traitement de l'AJIS évolutive a été évaluée dans le cadre de deux études déterminantes de phase III (G2305 et G2301). Les patients inscrits étaient âgés de 2 à < 20 ans (âge moyen au début de l'étude de 8,5 ans) et avaient un diagnostic confirmé d'AJIS depuis au moins 2 mois avant leur inscription à l'étude (durée moyenne de la maladie de 3,5 ans à la visite initiale). Les patients avaient une maladie évolutive définie comme l'atteinte arthritique évolutive d'au moins deux articulations (nombre moyen d'articulations en poussée évolutive lors de la visite initiale : 15,4), la présence documentée d'ostéophytes, une fièvre intermittente (température corporelle > 38 °C) pendant au moins une journée au cours de la semaine ayant précédé l'administration du médicament à l'étude et un taux de protéine C-réactive [PCR] > 30 mg/L (taux normal : < 10 mg/L) (taux de PCR moyen à la visite initiale de 200,5 mg/L). Les patients avaient l'autorisation de continuer de prendre une dose stable (non modifiée) de méthotrexate, de corticostéroïdes et/ou d'AINS, sauf dans le cadre de l'étude G2301 où la dose de corticostéroïdes devait être diminuée conformément au protocole (voir ci-dessous).

**Tableau 13 : Données démographiques et caractéristiques de la maladie au début des études G2305 et G2301 (population évaluée sur le plan de l'innocuité)**

Variable démographique	Étude G2305		Étude G2301			
	Ilaris N = 43	Placebo N = 41	1 <sup>re</sup> partie	Selon la répartition aléatoire dans la 2 <sup>e</sup> partie		
			Ilaris N = 177	Ilaris N = 50	Placebo N = 50	Total N = 100
<b>Âge – n (%)</b>						
2 - < 4 ans	9 (20,9)	0 (0,0)	21 (12)	5 (10)	5 (10)	10 (10)
4 - < 6 ans	8 (18,6)	7 (17,1)	32 (18)	5 (10)	11 (22)	16 (16)
6 - < 12 ans	14 (32,6)	22 (53,7)	76 (43)	24 (48)	18 (36)	42 (42)
12 - < 20 ans	12 (27,9)	12 (29,3)	48 (27)	16 (32)	16 (32)	32 (32)
<b>Sexe – n (%)</b>						
Homme	16 (37,2)	18 (43,9)	79 (45)	22 (44)	23 (46)	45 (45)
Femme	27 (62,8)	23 (56,1)	98 (55)	28 (56)	27 (54)	55 (55)
<b>Race – n (%)</b>						
Blancs	40 (93)	37 (90)	151 (85)	41 (82)	42 (84)	83 (83)
Asiatiques	0 (0)	1 (2)	6 (3)	3 (6)	2 (4)	5 (5)
Noirs	2 (5)	0 (0)	7 (4)	2 (4)	1 (2)	3 (3)
Autres	1 (2)	3 (7)	13 (7)	4 (8)	5 (10)	9 (9)

<b>Taux de protéine C-réactive (mg/L), médiane (min.-max.)</b>	142 (21-800)	137 (1-657)	160 (3,3-1865)	121 (6- 651)	149 (6-742)	138 (6-742)
<b>Séroïde – n (%)</b>	31 (69)	28 (68)	128 (72)	32 (64)	30 (60)	62 (62)
<b>Méthotrexate – n (%)</b>	29 (67)	24 (59)	93 (53)	28 (56)	26 (52)	54 (54)
<b>Nombre d'articulations atteintes – médiane (min.-max.)</b>	10,0 (2-58)	7,0 (2-55)	10,0 (0-66)	7,0 (2-48)	7,5 (0-43)	7,0 (0-45)
<b>Évaluation globale de l'évolutivité de la maladie par le médecin (EVA, 0-100 mm) médiane (min.-max.)</b>	67 (25-100)	66 (21-99)	70 (5-100)	60 (12-100)	66 (25-100)	63 (12-100)
<b>Score au CHAQ, médiane (min.-max.)</b>	1,63 (0-3)	1,50 (0,125-3)	1,75 (0-3)	1,625 (0-3)	1,500 (0,125-3)	1,563 (0-3)

CHAQ : *Childhood Health Assessment Questionnaire*; EVA : échelle visuelle analogique

**Tableau 14 : Résumé des essais cliniques étayant l'efficacité et l'innocuité du médicament chez les patients atteints d'AJIS**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
G2305	Étude contrôlée par placebo menée à double insu avec répartition aléatoire comportant l'administration d'une seule dose visant à évaluer l'efficacité initiale d'Illaris chez les patients atteints d'AJIS	Illaris, 4 mg/kg (max. de 300 mg), voie s.-c.; durée de 28 jours	Illaris : n = 43 Placebo : n = 41	8,0 ans (2-19)	Hommes et femmes
G2301	Étude contrôlée par placebo menée à double insu avec répartition aléatoire et arrêt de traitement portant sur la prévention des poussées par Illaris chez les patients atteints d'AJIS	Illaris à 4 mg/kg (max. de 300 mg), toutes les 4 semaines pendant une période pouvant atteindre 9 mois (médiane de 113 semaines) dans la partie menée en mode ouvert et jusqu'à l'atteinte de 37 poussées dans la partie avec arrêt de traitement (médiane de 164 semaines)	Mode ouvert : n = 177 Arrêt de traitement : Illaris, n = 50; placebo, n = 50	8,7 ans (2-19)	Hommes et femmes
G2301E1	Étude de prolongation menée en mode ouvert portant sur l'utilisation d'Illaris chez des patients atteints d'AJIS	Illaris à 4 mg/kg (max. de 300 mg) ou à 2 mg/kg (max. de 150 mg) <sup>1</sup> , toutes les 4 semaines	N = 147	9,5 ans (2-20)	Hommes et femmes

<sup>1</sup> La dose d'Illaris a été réduite chez les patients qui avaient affiché une forte réponse. Veuillez consulter la section portant sur les essais cliniques pour obtenir de plus amples renseignements.

### Étude G2305

L'étude G2305 était une étude comparative avec placebo de 4 semaines menée à double insu qui a permis d'évaluer l'efficacité à court terme d'Illaris chez 84 patients qui ont reçu, après répartition

aléatoire, soit une seule dose sous-cutanée de 4 mg/kg d'Ilaris, soit un placebo (43 patients ont reçu Ilaris et 41 patients ont reçu le placebo). Cette étude avait comme objectif principal de démontrer la supériorité d'Ilaris sur le placebo pour ce qui était de la proportion des patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 30 % selon un indice d'évaluation pédiatrique adapté de l'American College of Rheumatology (réponse ACR) qui comprenait les critères principaux de l'indice d'évaluation pédiatrique de l'ACR (réponse ACR30) et l'absence de fièvre (température  $\leq 38$  °C au cours des 7 jours précédents) le 15<sup>e</sup> jour. De plus, l'inactivité de la maladie (définie comme l'absence d'arthrite évolutive, de fièvre, d'éruption cutanée, de sérosité, d'hépatomégalie ou de lymphadénopathie attribuables à l'AJIS, un taux de PCR normal et une évaluation globale par le médecin indiquant l'absence d'évolutivité de la maladie) a été évaluée. Cela dit, il ne s'agissait pas d'un paramètre d'évaluation de l'étude.

Les réponses ACR pédiatriques sont définies comme étant les pourcentages d'amélioration (30 %, 50 %, 70 %, 90 % et 100 %) par rapport aux valeurs initiales pour 3 des 6 variables principales; en outre, pas plus d'une des variables restantes ne pouvaient afficher une détérioration de  $\geq 30$  %. Les principales variables comprenaient l'évaluation globale par le médecin de l'évolutivité de la maladie, l'évaluation globale du bien-être par le patient ou le parent, le nombre d'articulations touchées par une arthrite évolutive, le nombre d'articulations dont l'amplitude était limitée, le taux de PCR et la capacité fonctionnelle (score CHAQ [*Childhood Health Assessment Questionnaire*]).

Les pourcentages de patients pour chaque réponse ACR pédiatrique sont présentés dans le [Tableau 15](#).

**Tableau 15 : Réponses ACR pédiatriques au jour 15 et au jour 29**

	Jour 15			Jour 29		
	Ilaris N = 43	Placebo N = 41	Différence pondérée <sup>1</sup> (95% CI) <sup>2</sup>	Ilaris N = 43	Placebo N = 41	Différence pondérée <sup>1</sup> (IC à 95 %) <sup>2</sup>
ACR30	84 %**	10 %	70 % (56 %,84 %)	81 %	10 %	70 % (56 %, 84 %)
ACR50	67 %	5 %	65 % (50 %,80 %)	79 %	5 %	76 % (63 %, 88 %)
ACR70	61 %	2 %	64 % (49 %,79 %)	67 %	2 %	67 % (52 %, 81 %)
ACR100	33 %	0 %	35 % (21 %,49 %)	33 %	2 %	35 % (19 %, 50 %)

\*\* p  $\leq 0,0001$

<sup>1</sup> La différence pondérée est la différence entre les taux de réponse des groupes Ilaris et placebo, ajustés en fonction des facteurs de stratification (nombre d'articulations touchées par une arthrite évolutive, réponse antérieure à l'anakinra et utilisation de corticostéroïdes oraux)

<sup>2</sup> IC : intervalle de confiance pour la différence pondérée

Le traitement par Ilaris a amélioré les résultats relatifs aux critères principaux d'évaluation pédiatrique de l'ACR par comparaison au placebo aux jours 15 et 29. Tous les patients traités par Ilaris étaient exempts de fièvre le jour 3 par comparaison à 86,8 % des patients du groupe placebo.

Les résultats pour les différents critères de l'indice d'évaluation pédiatrique adapté de l'ACR, qui comprenaient des critères généraux et des critères relatifs à l'arthrite, concordent avec les résultats globaux de la réponse ACR. Le 15<sup>e</sup> jour, les variations médianes par rapport aux valeurs initiales pour ce qui était du nombre d'articulations en poussée évolutive et du nombre d'articulations dont l'amplitude de mouvement était réduite étaient de 67 % et de 73 % respectivement dans le groupe Ilaris (N = 43), par rapport à 0 % et 0 % dans le groupe placebo (N = 41). La variation moyenne du score de la douleur (sur l'échelle visuelle analogique allant de 0 à 100 mm) le 15<sup>e</sup> jour était de -50,0 mm dans le groupe

Ilaris (N = 43), par comparaison à +4,5 mm dans le groupe placebo (N = 25). La variation moyenne du score de la douleur chez les patients traités par Ilaris était stable le 29<sup>e</sup> jour.

### **Étude G2301**

L'étude G2301 était une étude contrôlée par placebo menée à double insu avec répartition aléatoire comportant un arrêt de traitement qui visait à évaluer la prévention des poussées à l'aide d'Ilaris chez des patients atteints d'AJS évolutive. L'étude comportait deux grandes parties et deux paramètres principaux indépendants. Cent soixante-dix-sept (177) patients ont été admis à l'étude et ont reçu Ilaris à 4 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines durant la 1<sup>re</sup> partie de l'étude et soit Ilaris à 4 mg/kg par voie sous-cutanée, soit un placebo toutes les 4 semaines dans la 2<sup>e</sup> partie de l'étude.

#### *Sevrage des corticostéroïdes*

La première partie de l'étude, menée en mode ouvert, visait à évaluer si Ilaris permettait le sevrage des corticostéroïdes chez au moins 25 % des patients qui prenaient des corticostéroïdes au moment de leur inscription à l'étude. Des 128 patients qui prenaient des corticostéroïdes à leur entrée dans l'étude, 57 (45 %) avaient réduit leur dose de corticostéroïdes ( $p < 0,0001$ ) et 42 (33 %) avaient cessé de prendre des corticostéroïdes. Des 92 patients qui ont tenté un sevrage des corticostéroïdes, 57 (62 %) avaient réduit leur dose de corticostéroïdes et 42 (46 %) avaient cessé de prendre des corticostéroïdes. La dose équivalente initiale moyenne de prednisone était de 0,34 mg/kg/jour (min.-max. : 0,02-1,00).

#### *Temps écoulé avant une poussée*

La deuxième partie de l'étude portait sur l'arrêt du traitement et visait à démontrer que le temps écoulé avant une poussée était plus long avec Ilaris qu'avec le placebo. La probabilité de connaître une poussée durant la deuxième partie de l'étude était statistiquement plus faible dans le groupe traité par Ilaris que dans le groupe placebo. Le temps médian écoulé avant une poussée était de 236 jours dans le groupe placebo et il n'a pas pu être déterminé dans le groupe Ilaris parce que moins de 50 % des patients traités par Ilaris ont connu une poussée durant la période d'observation (maximum de 560 jours). Ce résultat correspondait à une réduction du risque relatif de poussée de 64 % chez les patients du groupe Ilaris par comparaison au groupe placebo (rapport des risques instantanés de 0,36; IC à 95 % : 0,17 à 0,75;  $p = 0,0032$ ).

#### *Résultats relatifs à la santé*

Le traitement par Ilaris a entraîné des améliorations dans les capacités fonctionnelles quotidiennes des patients, selon l'évaluation effectuée au moyen du CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*).

Dans le cadre de l'étude G2305, les améliorations du score CHAQ par rapport aux valeurs initiales ont été plus marquées chez les patients traités par Ilaris que chez les patients qui prenaient un placebo; les

différences quant à l'amélioration moyenne ont été de 0,9 vs 0,2 (la différence minimale d'importance clinique correspond à une variation de 0,19).

#### *Données à long terme*

Cent quarante-sept (147) patients ont été admis dans une étude de prolongation de longue durée durant laquelle ils ont reçu Ilaris à 4 mg/kg en mode ouvert toutes les 4 semaines. Cette étude avait comme objectif principal d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du canakinumab

#### **Maladie de Still de l'adulte**

L'efficacité d'Illaris à 4 mg/kg (jusqu'à un maximum de 300 mg) administré toutes les 4 semaines pour le traitement de la maladie de Still de l'adulte évolutive repose sur l'exposition et l'extrapolation pharmacocinétiques de l'efficacité d'Illaris établie chez les patients atteints d'AJIS. L'efficacité d'Illaris a également fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (GDE01T) qui comptait 36 patients atteints de la maladie de Still de l'adulte âgés de 22 à 70 ans. La réponse relative à l'efficacité (p. ex., réponse ACR continue adaptée, réponse ACR30 adaptée et nombre réduit d'articulations en poussée évolutive), de même qu'une atténuation des manifestations inflammatoires systémiques (p. ex., diminution du taux sérique de PCR et réduction de la fièvre) correspondaient généralement aux résultats d'une analyse de l'efficacité groupée des patients atteints d'AJIS fondée sur une analyse bayésienne.

### **14.3 Immunogénicité**

Des anticorps dirigés contre Ilaris ont été observés chez environ 1,5 % et 3 % des patients atteints respectivement de CAPS et d'AJIS traités par Ilaris. Dans la plupart des études cliniques sur l'AJIS, un test plus sensible a été utilisé. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté. On n'a pas noté de corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les effets indésirables.

On n'a détecté aucune présence d'anticorps dirigés contre Ilaris chez les patients atteints du TRAPS, du HIDS/MKD et de la FMF traités au moyen de doses de 150 mg et de 300 mg au cours d'une période de traitement de 16 semaines.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Pharmacologie détaillée**

Le canakinumab se lie à l'IL-1 $\beta$  humaine et à celle du ouistiti, et la constante de dissociation (KD) de ce complexe est d'environ 40 pM. Il n'y a pas d'interaction croisée entre le canakinumab et l'IL-1 $\alpha$ , l'IL1-Ra ou aucun autre membre de la famille des IL-1, pas même l'IL-18 ou l'IL-33. Le canakinumab n'interagit pas non plus avec les formes recombinantes d'IL-1  $\beta$  d'autres mammifères, notamment la souris, le rat, le lapin, le macaque de Buffon et le singe rhésus, puisque la position 64 de la séquence d'acides aminés de l'IL-1 $\beta$  est occupée par l'acide glutamique chez l'humain et le ouistiti, alors qu'elle est occupée par l'alanine chez les autres mammifères.



Le canakinumab inhibe aussi bien l'interaction entre l'IL-1  $\beta$  recombinante humaine et le récepteur de l'IL-1 de type I (IL-1RI), qui participe à la transduction du signal de l'IL-1  $\beta$ , que celle entre l'IL-1  $\beta$  recombinante humaine et le récepteur de l'IL-1 de type II (IL-1RII), qui fait office de récepteur «leurre». Cette observation expérimentale a été confirmée lors de la détermination par diffraction des rayons X de la structure du complexe formé par le fragment Fab du canakinumab et l'IL-1  $\beta$  humaine, laquelle permet de prévoir une inhibition par encombrement stérique de la liaison du complexe canakinumab/IL-1  $\beta$  humaine à l'IL-1RI. Selon les résultats d'un dosage de cellules approprié, le canakinumab inhibe l'expression génique en aval de la cascade de signalisation induite par l'IL-1  $\beta$  humaine (CI<sub>50</sub> d'environ 40 pM).

Le canakinumab a empêché l'enflure articulaire et la migration des neutrophiles induites par l'IL-1  $\beta$  humaine in vivo dans des modèles de souris se prêtant à l'évaluation des propriétés pharmacodynamiques; l'ED<sub>50</sub> était comprise entre 0,06 et 0,65 mg/kg (administration intrapéritonéale), respectivement.

In vitro, le canakinumab n'inhibe pas la prolifération des lymphocytes T humains lors d'une réaction lymphocytaire mixte, ce qui laisse penser qu'il n'inhibe pas l'activité de ces lymphocytes. Le canakinumab active la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps et la cytotoxicité dépendant du complément, puisqu'en sa présence, l'IL-1  $\beta$  qui est un antigène soluble, ne se lie pas à ses récepteurs membranaires.

### Toxicologie

Les données non cliniques issues des études sur la réactivité croisée, l'administration de doses multiples, l'immunotoxicité et la toxicité sur la fonction reproductrice et la progéniture, qui ont porté sur le canakinumab ou un anticorps murin analogue dirigé contre l'IL-1  $\beta$  murine n'ont mis en évidence aucun danger particulier pour l'humain.

Étant donné que l'affinité avec laquelle le canakinumab se lie à l'IL-1  $\beta$  du ouistiti (*C. jacchus*) est semblable à celle avec laquelle il se lie à l'IL-1  $\beta$  humaine, son innocuité a été étudiée chez le ouistiti. On n'a observé aucun effet indésirable du canakinumab lors d'une étude sur le ouistiti comportant l'administration de cet anticorps deux fois par semaine pendant une période maximale de 26 semaines, ni lors d'une étude de toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal ayant porté sur des femelles gravides.

Les concentrations plasmatiques qui sont bien tolérées chez les animaux dépassent au moins 42 fois (C<sub>max</sub>) et 78 fois (C<sub>moy</sub>) les concentrations plasmatiques mesurées chez les enfants atteints de CAPS traités à l'aide de doses cliniques de canakinumab allant jusqu'à 8 mg/kg, administrées par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines et dépassent de 62 fois (C<sub>max</sub>) et de 104 fois (C<sub>moy</sub>) les concentrations plasmatiques mesurées chez les enfants atteints d'AJIS traités à l'aide de doses de canakinumab allant jusqu'à 4 mg/kg, administrées par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Aucune réactivité croisée non spécifique n'a été mise en évidence après application du canakinumab sur des tissus humains normaux.

Dans le cadre d'une étude de toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal du ouistiti, le canakinumab n'a pas entraîné d'effets toxiques pour les mères ou pour les embryons ni d'effets tératogènes lorsqu'il a été administré durant l'organogenèse. Il n'a pas non plus provoqué d'effets indésirables sur la croissance des fœtus ou des nouveau-nés lorsqu'il a été administré à la fin de la gestation et pendant la mise bas et l'allaitement (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)). Le canakinumab n'a eu aucun effet sur les paramètres d'évaluation de la fertilité des mâles ouistitis (*C. jacchus*).

On n'a mené aucune étude à long terme sur les animaux en vue d'établir le pouvoir cancérigène du canakinumab. On n'a pas non plus mené d'études portant expressément sur les pouvoirs cancérigène et mutagène de cet anticorps.

L'anticorps murin dirigé contre l'IL-1  $\beta$  murine n'a entraîné aucun effet indésirable durant un ensemble d'études sur la fonction reproductrice des souris et le développement des souriceaux. La forte dose d'anticorps administrée dans ces études était supérieure à la dose la plus efficace sur le plan de l'inhibition de l'IL-1  $\beta$  et de l'activité.

Selon une étude sur l'immunotoxicité de l'anticorps murin dirigé contre l'IL-1  $\beta$  murine menée chez la souris, la neutralisation de l'IL-1  $\beta$  n'a pas modifié les paramètres liés à l'immunité et n'a pas altéré la fonction immunitaire.

Il a été démontré que le canakinumab entraîne un retard dans le développement du squelette des fœtus de ouistiti lorsqu'il est administré à des doses 23 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) ou à des doses encore plus élevées (d'après une comparaison des aires sous les courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps [ASC]). Les doses dont l'administration entraîne une exposition se situant dans la plage d'exposition associée à la DMRH n'ont pas été évaluées. On a observé un retard de développement du squelette fœtal similaire chez les souris auxquelles on a administré un analogue murin du canakinumab. Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée sur l'utilisation d'Illaris n'a été menée chez la femme enceinte.

Des études de toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal ont été menées sur le ouistiti et la souris. On a administré à des ouistiti gravides du canakinumab par voie sous-cutanée à raison de 15, de 50 ou de 150 mg/kg, 2 fois par semaine (soit des doses de 23 à 230 fois plus élevées que la dose utilisée chez l'humain, d'après une comparaison des ASC des concentrations plasmatiques en fonction du temps à la DMRH), du 25<sup>e</sup> au 109<sup>e</sup> jour de la gestation, et on n'a observé aucun signe d'effets toxiques sur les embryons ou de malformations fœtales. Par contre, on a noté une augmentation de la fréquence des cas d'ossification incomplète de la dernière vertèbre caudale et de vertèbres mal alignées et/ou divisées en deux chez les fœtus, et ce, pour les trois doses évaluées, comparativement aux groupes témoins. Une telle augmentation donne à penser que le canakinumab entraîne un retard du développement du squelette chez le ouistiti. Étant donné qu'il n'y a pas de réactivité croisée entre le canakinumab et l'IL-1  $\beta$  du rat ou de la souris, on a administré par voie sous-cutanée à des souris gravides un analogue murin du canakinumab à raison de 15, de 50 ou de 150 mg/kg, 2 fois par semaine, aux 6<sup>e</sup>, 11<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> jours de la gestation. La fréquence des cas d'ossification incomplète des os pariétaux et frontaux du crâne a augmenté pour les trois doses évaluées, et cette augmentation était fonction de la dose administrée. Rappelons cependant qu'aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte.

**Tableau 16: Études sur la toxicité de l'ACZ885**

Rapports d'étude / composé administré / espèces	Durée du traitement/ voie d'administration / dose (mg/kg) / posologie et/ou concentration	Résultats/observations
<p>1. Étude n° 0370163 : étude sur la tolérabilité après administration par voie s.-c. et la toxicocinétique chez la femelle ouistiti / canakinumab / processus A (production à partir de la lignée cellulaire des premiers stades du développement)</p>	<p>Voie s.-c. / 0, 5, 50 ou 150 mg/kg 1 fois par jour, les jours 1 et 43</p>	<p>L'une des femelles ayant reçu la dose de 50 mg/kg a souffert d'anémie le 44<sup>e</sup> jour (baisse de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite) et présenté une leucocytose inflammatoire, se traduisant par une hausse du nombre de lymphocytes, de monocytes et de granulocytes éosinophiles. Ces effets n'étaient pas liés au composé à l'étude, puisqu'ils n'ont pas été observés dans le groupe traité par la dose la plus élevée (DE). Voici les fréquences d'effets toxiques enregistrées après examen microscopique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jéjunum : infiltration lymphocytaire marquée, légère hyperplasie (épithélium et plaques de Peyer) et abcès minime chez 1 des 4 femelles ayant reçu la DE.</li> <li>- Vésicule biliaire : légère infiltration leucocytaire chez 1 des 4 femelles ayant reçu la dose intermédiaire (DI) et 1 des 4 femelles ayant reçu la DE.</li> <li>- Foie : On a observé des cas de vacuolisation hépatocellulaire minime (DE : 1 femelle sur 4), légère (témoins : 1 femelle sur 2; faible dose [FD] : 2 femelles sur 4; DI : 1 femelle sur 4 et DE : 1 femelle sur 4) et modérée (FD : 1 femelle sur 4; DI : 1 femelle sur 4 et DE : 1 femelle sur 4).</li> <li>- Moelle osseuse : diminution minime de la cellularité dans tous les groupes traités (FD : 1 femelle sur 4; DI : 3 femelles sur 4 et DE : 1 femelle sur 4).</li> <li>- Ganglion lymphatique inguinal : inflammation chronique minime de l'adventice (DE : 1 femelle sur 4) et léger hématome chronique (DI : 1 femelle sur 4) dans le groupe ayant reçu la DE (150 mg/kg/j).</li> <li>- Ganglion lymphatique mandibulaire : présence minime de cellules géantes multinucléées (DI : 1 femelle sur 4 et DE : 1 femelle sur 4). Hyperplasie lymphoïde minime observée dans tous les groupes traités (FD : 1 femelle sur 4; DI : 2 femelles sur 4 et DE : 2 femelles sur 4).</li> <li>- Ganglion lymphatique mésentérique : lymphangiectasie minime (1 femelle sur 4), légère déplétion du tissu lymphoïde (1 femelle sur 4) et hyperplasie lymphoïde minime (2 femelles sur 4) dans le groupe ayant reçu la DE.</li> <li>- Thymus : On a observé des cas de kyste minime dans le groupe traité par la DE (2 femelles sur 4).</li> <li>- Poumons : Métaplasie osseuse minime (1 femelle sur 4) et infiltration leucocytaire minime (1 femelle sur 4) dans le groupe traité par la DE. Cela dit, comme on n'a pas observé de résultats similaires dans les études sur la toxicité à long terme après administration par voie s.-c. ou i.v., on considère que ces effets toxiques ne sont pas liés au traitement.</li> </ul>

<p>2. Étude n° 0470033 : étude de toxicité de 13 semaines chez le ouistiti</p> <p>(♀ et ♂) ayant comporté l'administration par voie s.-c. du composé à l'étude et une phase de récupération de 8 semaines / canakinumab / processus A</p>	<p>13 semaines + phase de récupération de 8 semaines / voie s.-c. / 0 (témoins recevant l'excipient), 15 (FD), 50 (DI) et 150 (DE) mg/kg / 2 fois par semaine</p>	<p>Infiltrations leucocytaires ou mononucléaires minimales au point d'injection n'étant pas liées à la dose, puisqu'elles ont été observées chez les mâles et les femelles du groupe témoin en phase de récupération, mais pas chez les femelles traitées.</p> <p>L'examen histopathologique a également indiqué une augmentation liée à la dose de l'hyperplasie lymphoïde minimale de la rate dans tous les groupes traités (FD : 1 ouistiti sur 4; DI : 2 ouistitis sur 4 et DE : 2 ouistitis sur 4) et chez l'un des deux mâles en phase de récupération, en l'absence d'effets attribuables au traitement sur le phénotypage des suspensions de cellules spléniques et des échantillons de sang, de titres d'anticorps anti-canakinumab et d'effets du traitement sur la rate chez les femelles, comme l'indique l'analyse. Aucun effet important n'a été observé in vivo ou post-mortem par suite de l'administration de l'ACZ885, et l'exposition à ce composé a été confirmée. On n'a pas détecté d'anticorps anti-ACZ885; par conséquent, il a été établi que dans le cadre de cette étude, la dose sans effet nocif observable (DSENO) était de 150 mg/kg.</p>
<p>3. Étude n° 0770370 : étude comparative de 13 semaines chez le ouistiti (♀ et ♂) ayant consisté en l'administration du composé à l'étude 2 fois par semaine par voie s.-c. / processus A et préparation liquide fabriquée selon le processus C (production à partir de la lignée cellulaire finale)</p>	<p>13 semaines / voie s.-c. / 0 (témoins recevant l'excipient) ou 150 mg/kg / 2 fois par semaine</p>	<p>Voici les observations qui ont été faites d'après le rapport de pathologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Femelles : Le poids corporel final était légèrement inférieur à celui observé dans le groupe témoin. Le poids des organes (reins, cœur, foie, hypophyse et utérus) de toutes les femelles traitées était inférieur au poids des organes des femelles du groupe témoin. Par ailleurs, le poids de la rate et de la thyroïde était plus élevé chez les femelles traitées par la préparation A d'ACZ885 (seringues préremplies) produite à partir de la lignée cellulaire finale, que chez les femelles du groupe témoin et celles qui ont été traitées par la préparation B (flacon de poudre lyophilisée) produite à partir de la lignée cellulaire des premiers stades du développement.</li> <li>- Mâles : On a noté une nette réduction du poids corporel chez la majorité des mâles traités par la préparation B par rapport à celui des mâles du groupe témoin et des mâles traités par la préparation A.</li> </ul> <p>Le poids du cœur, des reins, du foie, de la prostate et de l'hypophyse était plus élevé chez les mâles traités par la préparation A que chez les mâles du groupe témoin et chez les mâles traités par la préparation B.</p> <p>Les données toxicocinétiques obtenues dans les deux groupes étaient similaires. Cela dit, on n'a pas pu brosser le tableau d'innocuité des deux préparations étant donné la grande variabilité des lésions microscopiques sous-jacentes observées in vivo et en anatomopathologie.</p>
<p>4. Étude n° 0280160 : étude de toxicité de 28 jours chez le ouistiti (♀ et ♂) ayant comporté l'administration par voie i.v. du composé à l'étude et une phase de récupération de 2 mois / canakinumab / processus A</p>	<p>Bolus i.v. lent / 0, 10, 30 ou 100 mg/kg / administration 2 fois par semaine à 3 mâles et à 3 femelles de chaque groupe</p>	<p>Vu que l'on n'a pas observé de toxicité générale de la préparation à l'étude administrée à forte dose, que l'on n'a pas détecté d'anticorps anti-ACZ885 et que l'on n'a pas non plus noté d'effets attribuables au traitement sur les sous-populations de lymphocytes ou de monocytes chez les ouistitis auxquels on a administré l'ACZ885 par voie i.v. à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg, 2 fois par semaine, pendant 28 jours (8 doses), la dose sans effet observable (DSEO) a été fixée à 100 mg/kg, 2 fois par semaine.</p>
<p>5. Étude n° 0380070 : étude de toxicité de 26 semaines chez le ouistiti (♀ et ♂) ayant</p>	<p>Bolus i.v. lent / 0, 10, 30 et 100 mg/kg /</p>	<p>Étant donné que l'on n'a observé aucun effet attribuable au traitement sur l'appareil reproducteur des mâles, qu'aucune observation notable n'a été faite en ce qui concerne les sous-populations de lymphocytes et de monocytes et que l'on n'a pas détecté d'anticorps anti-ACZ885 chez les ouistitis auxquels on a administré l'ACZ885 par voie i.v. à</p>

comporté l'administration par voie i.v. du composé à l'étude et une phase de récupération de 6 semaines / canakinumab / processus A	administration 2 fois par semaine pendant 26 semaines à 6 mâles et à 6 femelles de chaque groupe	des doses allant de 10 à 100 mg/kg, 2 fois par semaine, pendant 26 semaines, la DSEO a été établie à 100 mg/kg, 2 fois par semaine, par voie i.v.
<b>Études de toxicité sur la fonction reproductrice et le développement</b>		
1. Étude n° 0680149 : étude de fertilité chez la souris (♀ et ♂) ayant consisté en des injections hebdomadaires s.-c. / 01BSUR	Voie s.-c. / 0, 15, 50 et 150 mg/kg/j	<p>Une femelle traitée par la dose de 150 mg/kg/j a été retrouvée morte le 2<sup>e</sup> jour de la période d'accouplement (soit le 17<sup>e</sup> jour de l'étude); étant donné les observations cliniques et anatomopathologiques effectuées et l'absence d'autres décès, il a été établi que le décès n'était pas attribuable au traitement. Le 01BSUR n'a pas altéré l'état clinique des mâles ou des femelles. Il n'a pas eu d'effet sur le poids corporel, le gain pondéral ou la prise d'aliments. Par ailleurs, on n'a observé aucun effet attribuable sur les cycles œstraux (que ce soit sur le nombre de jours qu'a duré l'œstrus, le nombre de cycles observés ou la durée moyenne des cycles observés).</p> <p>Le nombre moyen de jours avant l'accouplement, les indices d'accouplement et de fertilité et le taux de conception n'ont pas été modifiés par le traitement.</p> <p>Les paramètres utérins évalués (nombre de corps jaunes, de foyers de nidation, de fœtus vivants ou morts, de résorptions et d'expulsions avant et après nidation) sont demeurés inchangés dans tous les groupes traités. On n'a observé aucun effet du 01BSUR sur le poids absolu ou relatif des organes, ni aucune anomalie pathologique macroscopique qui lui soit attribuable.</p> <p>L'administration du 01BSUR n'a pas eu d'effet sur la motilité, la numération et la morphologie des spermatozoïdes,</p> <p>L'analyse des échantillons de sang prélevés sur des souris choisies dans les différents groupes (doses de 15, de 50 et de 150 mg/kg/j) en vue de détecter la présence du 01BSUR (analogue de l'ACZ885) a confirmé que ces souris avaient bel et bien été exposées au composé et a révélé que les concentrations mesurées chez les mâles et les femelles testés étaient proportionnelles à la dose administrée.</p> <p><b>Observations macroscopiques :</b> On a observé une splénomégalie chez les femelles traitées, quelle que soit la dose administrée, de même que chez les femelles témoins. Compte tenu que la fréquence de splénomégalie observée dans les groupes traités était comparable à celle enregistrée dans le groupe témoin (6 femelles sur 22 dans le groupe témoin contre 9 femelles sur 22 dans le groupe ayant reçu 15 mg/kg/j, 5 femelles sur 22 dans le groupe ayant reçu 50 mg/kg/j et 9 femelles sur 22 dans le groupe ayant reçu 150 mg/kg/j), et que l'on n'a pas observé de tendance liée à la dose, on a jugé que c'était l'excipient et non le composé à l'étude qui pouvait être à l'origine de tels effets. Un seul mâle (n° 7003, dose de 50 mg/kg/j) présentait une splénomégalie.</p> <p>Cependant, tout comme dans l'étude n° 0470033 sur l'ACZ885 menée chez le oistiti, on a observé quelques cas de splénomégalie dans tous les groupes de femelles, y compris dans le groupe témoin n'ayant reçu que l'excipient.</p>
2. Étude n° 0480152 : Étude sur le développement embryonnaire et fœtal chez	Voie s.-c. / 0, 15, 50 et 150 mg/kg / 2 fois par semaine	On n'a recensé aucun cas de mort subite durant l'étude. Les femelles gravides n'ont présenté aucun signe clinique attribuable au composé. Les prises de poids observées dans les différents groupes étaient comparables entre elles; l'ACZ885 n'a eu aucun effet sur la prise de poids. La prise d'aliments n'a pas été modifiée par l'ACZ885. Par contre, on a

<p>le ouistiti (♀) ayant consisté en l'administration par voie s.-c. du composé à l'étude / canakinumab / processus A</p>		<p>constaté une baisse du poids moyen du placenta chez les femelles traitées, comparativement aux témoins; cette baisse était de l'ordre de 15 %, de 6 % et de 22 % pour les doses de 15, de 50 et de 150 mg/kg, respectivement, et n'a pas entraîné d'effets indésirables chez ces femelles.</p> <p>L'examen des fœtus a révélé que le nombre de fœtus par portée était légèrement (4 %) plus faible dans le groupe DE (150 mg/kg) que dans le groupe témoin. Par contre, le nombre de fœtus dont l'extrémité caudale était entortillée (7 % dans le groupe DI [50 mg/kg] et 14 % dans le groupe DE) ou tordue (3 % dans le groupe DI et 5 % dans le groupe DE) était légèrement plus élevé dans les groupes ayant reçu la DI ou la DE que dans le groupe témoin.</p> <p>D'après l'examen des squelettes, le nombre de cas de vertèbres mal alignées et/ou non ossifiées a été légèrement plus élevé dans les groupes traités (4 dans le groupe FD, 10 dans le groupe DI et 2 dans le groupe DE; soit des fréquences respectives de 13, 31 et 8 %) que dans le groupe témoin (1 cas; 4 %).</p> <p>Dans les groupes témoin, FD, DI et DE, on a recensé respectivement 5, 17, 16 et 12 cas de vertèbres mal alignées et/ou divisées en deux, ce qui correspond à 19 %, 57 %, 50 % et 46 % des fœtus examinés dans ces groupes.</p> <p>L'étude toxicocinétique a démontré que toutes les femelles traitées avaient été exposées à l'ACZ885, et la présence d'ACZ885 dans le sérum fœtal et le liquide amniotique a permis de confirmer le passage à travers la barrière placentaire. Aucune des femelles ayant été soumises à un test de détection d'anticorps anti-ACZ885 n'a obtenu de résultats positifs.</p> <p>Étant donné l'absence de toxicité maternelle et de malformations majeures ou d'effets tératogènes, la DSENO a été établie à 150 mg/kg, 2 fois par semaine. Toutefois, vu le nombre de fœtus dont l'extrémité caudale était entortillée dans le groupe DE et l'augmentation de la fréquence des cas d'ossification vertébrale incomplète dans tous les groupes traités, la DSENO pour une embryotoxicité mineure n'a pas pu être établie.</p>
<p>3. Étude n° 0680148 : étude sur le développement embryonnaire et fœtal chez la souris (♀) ayant comporté des injections hebdomadaires du composé à l'étude par voie s.-c. / analogue de l'ACZ885 (01BSUR)</p>	<p>Voie s.-c. / 0, 15, 50 et 150 mg/kg/j</p>	<p>Conformément à la fréquence des anomalies observées à l'autopsie selon l'organe/le groupe, on a noté un cas de splénomégalie chez une femelle du groupe ayant reçu la plus forte dose (soit 150 mg/kg).</p> <p>Le 01BSUR n'a eu aucun effet sur le poids des fœtus. Le nombre de fœtus et de portées présentant des malformations et des anomalies externes et viscérales mineures relevé dans chaque groupe traité était comparable à celui enregistré dans le groupe témoin.</p> <p>Le nombre global de fœtus et de portées ayant des anomalies squelettiques mineures observé dans les groupes traités était comparable à celui observé dans le groupe témoin. Cela dit, en analysant les anomalies une par une, on a noté une nette augmentation du nombre de portées et de fœtus présentant une ossification incomplète des os pariétaux dans les groupes ayant reçu les doses de 50 et de 150 mg/kg/j, ainsi qu'une augmentation du nombre de fœtus présentant une ossification incomplète des os frontaux dans le groupe ayant reçu la dose de 150 mg/kg/j. On a considéré que ces observations témoignaient d'un retard de l'ossification.</p> <p>Étant donné l'absence de toxicité maternelle dans cette étude, la DSENO du 01BSUR pour la toxicité maternelle et les effets tératogènes a été établie à 150 mg/kg/j. Toutefois, puisque l'on a observé un retard de l'ossification (nette augmentation du nombre de portées et de fœtus présentant une ossification incomplète des os pariétaux dans les groupes ayant reçu les doses de 50 ou de 150 mg/kg/j et augmentation du nombre de fœtus présentant une</p>

		ossification incomplète des os frontaux dans le groupe ayant reçu la dose de 150 mg/kg/j), la DSENO pour le développement embryonnaire et fœtal a été établie à 15 mg/kg/j.
<b>Étude sur le développement prénatal et postnatal</b>		
1. Étude n° 0680150 : étude sur le développement prénatal et postnatal chez la souris (♀) ayant comporté des injections hebdomadaires du composé à l'étude par voie s.-c. / substitut de l'ACZ885 (01BSUR)	Voie s.-c. / 0, 15, 50 et 150 mg/kg/j	<p><b>Génération F<sub>0</sub></b> : Deux femelles auxquelles on administrait la dose la plus élevée (femelles n°s 451 et 463) ont été retrouvées mortes 13 et 17 jours après la mise bas, et il a été établi que ces décès pouvaient être imputables au traitement. Les examens macroscopique et histopathologique effectués à l'autopsie ont révélé une splénomégalie et une légère coloration de la rate chez la souris n° 451, d'une part, et une hépatomégalie et une zone d'ombre au niveau des poumons chez la souris n° 463, d'autre part. Ces deux souris (n°s 451 et 463) avaient une hyperplasie lymphoïde de la rate, et la souris n° 463 présentait aussi des signes d'hématopoïèse extramédullaire.</p> <p><b>Génération F<sub>1</sub></b> : L'examen microscopique a révélé une hausse du degré d'histiocytose dans les ganglions lymphatiques mandibulaires et mésentériques chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg/j (3 mâles sur 9 et 2 mâles sur 10, respectivement, contre 0 mâle sur 10 dans le groupe témoin) et 150 mg/kg/j (4 mâles sur 9 et 3 mâles sur 10, respectivement, contre 2 mâles sur 10 dans le groupe témoin). Cette hausse était attribuable au traitement. Cependant, on n'a pas jugé que cette observation était importante sur le plan toxicologique, puisque le 01BSUR n'a pas altéré la fonction immunitaire, comme en font foi les résultats de l'immunophénotypage des échantillons de sang, de rate et de thymus prélevés sur les animaux étudiés et puisque l'on n'a fait aucune observation microscopique notable sur les autres organes lymphoïdes.</p> <p><b>Progéniture F<sub>2</sub></b> : On n'a noté aucun effet toxique sur le développement et la survie des rejetons, leur développement physique, leur comportement ou leur capacité reproductrice. À la lumière de ces résultats, la DSENO pour les générations F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> a été établie à 150 mg/kg/j.</p>
<b>Étude de toxicité sur les rejetons</b>		
1. Étude n° 0770274 : étude de toxicologie sur les souriceaux (♀ et ♂) ayant comporté des injections hebdomadaires par voie s.-c. du composé à l'étude / analogue de l'ACZ885 (01BSUR)	Voie s.-c. / 0, 15, 50 et 150 mg/kg/j	L'injection par voie sous-cutanée de 01BSUR à des souriceaux mâles et femelles à raison de 0, de 15, de 50 ou de 150 mg/kg/j, 1 fois par semaine, pendant 9 semaines consécutives à partir du 7 <sup>e</sup> jour après la mise bas, a engendré, dans tous les groupes traités, des modifications histopathologiques localisées au point d'injection qui ont généralement été considérées comme minimales. Ces modifications étaient réversibles et elles ont disparu durant la phase de récupération de 4 semaines. Par conséquent, la DSENO pour la toxicité du 01BSUR chez les jeunes souris a été établie à 150 mg/kg/j.
<b>Étude sur la tolérance locale</b>		
Étude n° 0670425 sur l'ACZ885 : étude sur l'administration intra-articulaire d'une dose unique du composé à l'étude chez le ouistiti (♀) / processus B (production à	Voie intra-articulaire / 10 mg/kg	Les ouistitis étudiés ont très bien toléré l'administration par voie intra-articulaire d'une dose unique de 10 mg/kg de canakinumab. On a seulement observé une légère diminution du nombre de lymphocytes et une légère augmentation du nombre de neutrophiles. On a estimé que ces effets n'avaient pas d'importance sur le plan toxicologique, vu que l'on n'avait pas observé d'effets similaires dans les autres études de toxicité qui comportaient l'administration de doses répétées de canakinumab et qui ont nécessité une plus longue exposition à cet anticorps.

partir de la lignée cellulaire finale)		
<b>Études de réactivité croisée</b>		
Étude n° 0180142 : étude sur la réactivité croisée de l'ACZ885, une IgG1/k monoclonale humaine dirigée contre l'IL-1 $\beta$ humaine, sur des tissus humains et des tissus de ouistiti normaux / processus A	<i>in vitro</i>	Le profil de réactivité croisée sur les tissus de ouistiti s'est révélé semblable au profil de réactivité croisée sur les tissus humains sur le plan qualitatif, mais inférieur à ce dernier sur le plan quantitatif, et ce, à plusieurs égards : type de cellules, intensité de la coloration, fréquence et localisation intracellulaire correspondant à la répartition bien connue des cellules qui expriment l'IL-1 $\beta$ . On a observé de légères différences entre les tissus humains et les tissus de ouistiti; on a noté entre autres une coloration des cellules folliculaires et germinales des ovaires et des précurseurs des cellules de Leydig, des cellules de Sertoli et des gamètes chez le ouistiti, mais pas chez l'humain. Par ailleurs, on a remarqué des différences pour ce qui est de la répartition de la coloration cytoplasmique de faible intensité dans les tissus épithéliaux traités avec une forte concentration d'ACZ885 marqué au FITC : on a observé une coloration des tissus de la prostate et de la glande thyroïde chez l'humain, mais pas chez le ouistiti, alors qu'on a observé une coloration des tissus des glandes parathyroïdes et des canaux déférents chez le ouistiti, mais pas chez l'humain.
Étude n° 0680267 : étude sur la réactivité croisée de l'ACZ885 marqué au FITC sur des tissus humains et des tissus de ouistiti normaux / processus B	<i>in vitro</i>	Dans l'ensemble, les résultats des études de réactivité croisée viennent confirmer la biocomparabilité des préparations d'ACZ885 produites selon les processus A, B et C pour ce qui est de la liaison à l'IL-1 $\beta$ et de leur activité sur l'IL-1 $\beta$ . Ils démontrent également la comparabilité des réponses observées chez le ouistiti et l'humain, et viennent appuyer par là même le choix du ouistiti pour l'évaluation de l'ACZ885 dans le cadre des études de toxicité. On en a conclu que le ouistiti constituait un modèle approprié pour prévoir le tableau d'innocuité de l'ACZ885 chez l'humain.
Étude n° 0770362 : étude de réactivité croisée sur l'ACZ885 marqué au FITC (anti-albumine sérique humaine) sur des tissus humains et des tissus de ouistiti normaux / processus C	<i>in vitro</i>	
<b>Étude d'immunotoxicité</b>		
Étude n° 0670570 : étude d'immunotoxicité de 28 jours chez la souris albinos (♀ et ♂) ayant comporté des injections hebdomadaires de 01BSUR par voie s.-c. et une phase de récupération de 28 jours / analogue de l'ACZ885 (01BSUR)	Voie s.-c. / 0, 10, 50 et 150 mg/kg / administration de 5 doses	On a noté une légère augmentation du poids absolu et du poids relatif du thymus chez les femelles traitées par la dose de 50 mg/kg dans la phase principale d'immunophénotypage, d'immunogénicité et de toxicocinétique de l'étude; cela dit, on n'a repéré aucune altération macroscopique ou microscopique qui y soit corrélée. Comme cette variation du poids du thymus ne s'est pas révélée statistiquement significative et qu'elle n'a été corrélée à aucune altération macroscopique ou microscopique, on a jugé improbable qu'elle soit imputable à l'administration du composé à l'étude. Les données sur l'immunophénotypage des échantillons de sang, de rate et de thymus obtenues durant la phase principale et la phase de récupération de l'étude n'ont mis en évidence aucun effet qui serait attribuable à l'administration du 01BSUR. On a jugé que l'administration du 01BSUR n'avait pas altéré la réponse mettant en jeu les IgM anti-KLH et les IgG anti-KLH. En se fondant sur les paramètres immunologiques évalués, on a estimé que la DSENO du 01BSUR était de 150 mg/kg/dose.



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ILARIS<sup>MD</sup>**

[**ilIARRiss**]

#### **canakinumab injectable**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Ilaris<sup>MD</sup>** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Ilaris**.

#### **Pour quoi Ilaris est-il utilisé?**

##### *Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)*

Ilaris est utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 2 ans pour la prise en charge continue des maladies auto-inflammatoires suivantes, qui font partie de la famille des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) :

- le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS), encore appelé urticaire familiale au froid (FCU);
- le syndrome de Muckle-Wells (MWS).

Ilaris peut également être utilisé pour la prise en charge de la maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal (NOMID), également connue sous le nom de syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA). On ne sait pas si Ilaris atténue les problèmes touchant le système nerveux chez les patients atteints de NOMID, par exemple la méningite inflammatoire, la perte d'audition ou la pression exercée sur le cerveau.

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

Ilaris est utilisé pour le traitement du syndrome périodique associé au récepteur de nécrose tumorale (TNF) (TRAPS) chez les adultes et les enfants.

##### *Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD)*

Ilaris est utilisé pour traiter le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) chez les adultes et les enfants.

##### *Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)*

Ilaris est utilisé pour le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) chez les adultes et les enfants. Ilaris peut être employé seul ou en association avec la colchicine.

Ilaris est également utilisé pour le traitement de l'affection suivante :

##### *Maladie de Still incluant l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) et la maladie de Still de l'adulte*

Ilaris est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants pour traiter la maladie de Still active incluant l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) évolutive chez les patients âgés de 2 ans ou plus, et la maladie de Still de l'adulte.

## Comment Ilaris agit-il?

*CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF*

Chez les patients atteints d'un CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ou de la FMF, l'organisme produit un messenger chimique appelé interleukine-1 bêta (IL-1  $\beta$ ) en trop grande quantité. Cette surproduction peut causer des symptômes comme de la fièvre, des maux de tête, de la fatigue, des éruptions cutanées ainsi qu'une douleur aux articulations et aux muscles. Certains patients sont également atteints de symptômes plus graves, tels que la perte d'audition.

### *Maladie de Still*

La maladie de Still incluant l'AJIS et la maladie de Still de l'adulte est un trouble auto-inflammatoire qui peut être causé par des taux élevés de certaines protéines dans le sang, comme l'interleukine-1bêta (IL-1bêta), et qui peut provoquer de la fièvre, des éruptions cutanées, des maux de tête, de la fatigue et des douleurs articulaires et musculaires.

Ilaris appartient à une classe de médicaments appelés *inhibiteurs de l'interleukine-1* (IL-1). La substance active d'Ilaris, le canakinumab, est un anticorps monoclonal humain. Il se lie de manière sélective à l'IL-1bêta, dont il bloque l'activité, et atténue ainsi les symptômes de la maladie.

## Quels sont les ingrédients dans Ilaris?

Ingrédients médicinaux : canakinumab

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-histidine monohydraté, eau pour injection, L-histidine, mannitol polysorbate 80.

## Ilaris est disponible sous la forme posologique suivante :

Ilaris est offert sous forme de solution pour injection. Il est fourni en flacons à usage unique. Un flacon de solution contient 150 mg/1 mL de canakinumab.

## Ne prenez pas Ilaris si :

- vous êtes allergique au canakinumab ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'Ilaris (voir la liste des ingrédients non médicinaux).
- vous pensez que vous pourriez être allergique à Ilaris, consultez votre professionnel de la santé. Il se peut que vous ayez besoin de subir un test cutané avant de commencer le traitement.
- vous pensez que vous êtes peut-être atteint d'une infection, n'utilisez pas Ilaris et consultez votre professionnel de la santé.

AVANT d'entreprendre votre traitement par Ilaris, votre professionnel de la santé vous fera passer un test pour savoir si vous souffrez de tuberculose (TB); il surveillera de près les symptômes de la TB durant le traitement par Ilaris; et vérifiera si vous avez des symptômes d'infection, quelle qu'elle soit, avant, pendant et après votre traitement par Ilaris.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Ilaris, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous souffrez présentement d'une infection, si vous avez déjà été atteint d'infections qui réapparaissent ou si vous avez une maladie caractérisée par un faible nombre de globules blancs dans le sang qui vous rend plus susceptible de contracter des infections;
- Si vous devez recevoir des vaccins. Pendant le traitement par Ilaris, vous ne devez pas recevoir un type de vaccins appelés « vaccins vivants ».

#### **Autres mises en garde à connaître :**

AU COURS du traitement par Ilaris, informez votre professionnel de la santé sans tarder si vous éprouvez un des symptômes suivants :

- une fièvre s'élevant à plus de 38 °C/100 °F, une fièvre qui dure plus de 3 jours ou tout autre symptôme qui pourrait être lié à une infection (voire à une infection grave), comme une toux persistante, du mucus, une douleur à la poitrine, de la difficulté à respirer, un mal d'oreille ou un mal de tête persistants ou encore une rougeur, une sensation de chaleur ou une enflure de la peau;
- des signes d'une réaction allergique, comme de la difficulté à respirer ou à avaler, des nausées, des étourdissements, une éruption cutanée, des démangeaisons, de l'urticaire, des palpitations (battements de cœur irréguliers) ou une faible tension artérielle (basse pression).
- Il arrive que des patients atteints de la maladie de Still présentent une affection grave appelée *syndrome d'activation des macrophages* (type de globule blanc), qui peut être mortelle. Avertissez votre professionnel de la santé sur-le-champ si vos symptômes de la maladie de Still s'aggravent ou si vous avez des symptômes d'infection comme de la fièvre, de la toux, ou une peau rouge, chaude ou enflée.

Le traitement par Ilaris n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

#### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Ilaris :**

Pendant le traitement par Ilaris, vous ne devez pas recevoir un type de vaccins appelés « vaccins vivants ». Votre professionnel de la santé vérifiera alors les vaccins que vous avez déjà reçus et vous prescrira ceux qui sont nécessaires avant le début du traitement par Ilaris.

Durant le traitement par Ilaris, vous ne devez pas prendre de médicaments qui augmentent le risque d'infection tels que :

- d'autres inhibiteurs de l'interleukine-1, comme l'anakinra (Kineret\*);
- des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), comme l'éta nercept (Enbrel\*), l'adalimumab (Humira\*) ou l'infliximab (Remicade\*). Les inhibiteurs du TNF sont principalement utilisés pour traiter les maladies rhumatismales et auto-immunes.

#### **Utilisation appropriée d'Illaris :**

##### **Conduite automobile et utilisation de machines**

Certains symptômes associés aux CAPS ou au traitement par Ilaris, tels qu'un vertige (sensation d'étourdissements), peuvent affecter votre capacité à conduire une automobile ou à utiliser des machines. Si vous ressentez un vertige, ne conduisez pas et n'utilisez aucune machine ni aucun outil jusqu'à ce que votre état revienne à la normale.

Demandez conseil à votre professionnel de la santé, à une infirmière ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement**

Ilaris n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Il est important d'informer votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou pourriez l'être ou avez l'intention de le devenir. Celui-ci discutera avec vous des risques du traitement par Ilaris durant une grossesse. Il vous est conseillé d'éviter de tomber enceinte et d'utiliser un moyen contraceptif avant d'amorcer votre traitement par Ilaris, durant votre traitement et pendant au moins 3 mois après la prise de votre dernière dose d'Ilaris.

Si vous avez reçu Ilaris durant votre grossesse, il est important que vous en informiez le professionnel de la santé ou l'infirmière qui soigne votre enfant avant l'administration de tout vaccin à votre bébé. Votre enfant ne doit pas recevoir de vaccins vivants jusqu'à au moins 16 semaines après que vous ayez reçu votre dernière dose d'Ilaris avant l'accouchement.

On ignore si Ilaris passe dans le lait maternel et on ne connaît pas les effets qu'il pourrait avoir sur le nourrisson. Il n'est donc pas recommandé d'allaiter tout en étant traitée par Ilaris. Il est important d'informer votre professionnel de la santé si vous prévoyez allaiter durant ou après votre traitement par Ilaris.

### **Utilisation chez les enfants**

Ilaris peut être pris par les enfants de 2 ans et plus.

### **Comment prendre Ilaris :**

Après avoir suivi une formation adéquate sur la technique d'injection, il se peut que vous puissiez vous injecter Ilaris vous-même.

- Vous et votre professionnel de la santé devriez décider ensemble si vous vous injecterez Ilaris vous-même ou non.
- Votre professionnel de la santé ou une infirmière vous montrera comment faire les injections.
- N'essayez pas de vous injecter le médicament si vous n'avez pas suivi la formation ou si vous n'êtes pas sûr de la façon de procéder.

### **Avant de commencer**

- Trouvez un endroit propre et confortable.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.
- Vérifiez la date de péremption sur le flacon et les seringues. N'utilisez pas le produit si la date est échu(e) (dernier jour du mois inscrit sur le flacon).
- Laissez reposer le flacon non ouvert pendant 10 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante. N'exposez pas le flacon à la chaleur.
- Utilisez toujours des aiguilles et des seringues neuves. Évitez de toucher aux aiguilles et au bouchon des flacons.

Lisez toutes les directives avant de commencer.

### Regroupement des articles nécessaires

Articles compris dans l'emballage

- A. un flacon de solution Ilaris (à conserver au réfrigérateur)



Articles non compris dans l'emballage

- B. une seringue d'une capacité de 1 mL



- C. une aiguille de calibre approprié ( $\geq 21$ ) et suffisamment longue pour extraire la solution du flacon (« aiguille pour extraction »)



- D. une aiguille de calibre 27, de 13 mm (0,5 pouce), pour l'injection (« aiguille pour injection»)



- E. des tampons imbibés d'alcool



- F. des tampons de coton propres et secs



- G. un pansement adhésif



- H. un contenant à rebut adapté aux aiguilles, aux seringues et aux flacons usagés (récipient à déchets biomédicaux)



### Préparation de l'injection

1. Retirez le capuchon protecteur du flacon (A). Ne touchez pas au bouchon de caoutchouc du flacon. Nettoyez le bouchon de caoutchouc du flacon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool (E).
2. Ouvrez les emballages de la seringue (B) et de l'aiguille pour extraction (C) (la plus grosse) et fixez l'aiguille sur la seringue.
3. Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille pour extraction et mettez-le de côté. Insérez l'aiguille dans le flacon de solution d'Ilaris, au centre du bouchon de caoutchouc (figure 1).



Figure 1

4. **Ne renversez pas** le flacon une fois que la seringue y est insérée. Introduisez la seringue jusqu'au fond du flacon.
5. Penchez le flacon pour être en mesure d'extraire la quantité requise de solution à l'aide de la seringue (figure 2).



Figure 2

6. Tirez lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que la solution Ilaris atteigne la bonne marque. Si des bulles se forment dans la seringue, retirez-les à l'aide de la technique que vous a enseignée votre professionnel de la santé. Assurez-vous que la seringue contient la bonne quantité de solution.

REMARQUE : La quantité de médicament requise dépend de la dose que vous devez vous administrer. Votre professionnel de la santé vous indiquera quelle quantité est nécessaire dans votre cas.

7. Retirez l'aiguille et la seringue du flacon et remettez le capuchon de l'aiguille pour extraction. Retirez l'aiguille pour extraction de la seringue et jetez-la dans le contenant à déchets biomédicaux (H).
8. Ouvrez l'emballage de l'aiguille d'injection (D) et fixez l'aiguille sur la seringue. Injectez la solution immédiatement.

## Injection

1. Choisissez un point d'injection sur la portion supérieure de votre bras ou de votre cuisse, sur votre abdomen ou vos fesses. Évitez les endroits atteints par une éruption cutanée et où la peau est endommagée, blessée ou recouverte de bosses. Évitez également de vous injecter le médicament dans une cicatrice, car une quantité insuffisante de canakinumab pourrait y être absorbée. Ne vous injectez pas le médicament dans une veine.
2. Nettoyez le point d'injection avec un nouveau tampon imbibé d'alcool. Attendez que la zone sèche. Retirez le capuchon de l'aiguille d'injection.

3. Pincez délicatement la peau au point d'injection. Tenez la seringue à un angle de 90 degrés et, en un seul geste régulier, insérez toute l'aiguille dans la peau en la tenant bien droite (figure 3).



Figure 3

4. Maintenez l'aiguille dans la peau et poussez lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que le corps de la seringue soit vide (figure 4). Relâchez votre peau et retirez-en l'aiguille en tirant vers le haut. Jetez l'aiguille et la seringue dans le contenant à déchets biomédicaux sans remettre le capuchon sur l'aiguille, ni retirer l'aiguille de la seringue ou selon les directives de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien. Ne réutilisez jamais les aiguilles et les seringues.



Figure 4

### **Après l'injection**

1. Ne frottez pas le point d'injection. Si un saignement se produit, appliquez un tampon de coton propre et sec sur le point d'injection et appuyez légèrement pendant 1 ou 2 minutes ou jusqu'à ce que le sang cesse de couler. Recouvrez le point d'injection à l'aide d'un pansement adhésif (G).

La solution pour injection Ilaris à 150 mg / 1 mL est destinée à un usage individuel seulement.

Ne réutilisez jamais la solution restante.

Tenez le contenant à déchets biomédicaux hors de la portée des enfants. Jetez-le selon les directives de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien.

### **Dose habituelle :**

#### **CAPS**

La dose initiale recommandée d'Illaris chez les patients atteints d'un CAPS est :

*Adultes et enfants âgés de 2 ans ou plus*

- 150 mg chez ceux dont le poids corporel est de plus de 40 kg;
- 2 mg/kg chez ceux dont le poids se situe entre 15 et 40 kg (par exemple, un enfant pesant 25 kg doit recevoir une injection de 50 mg de médicament).

Ilaris doit être injecté sous la peau toutes les 8 semaines.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

#### **TRAPS, HIDS/MKD et FMF**

La dose initiale recommandée d'Ilaris chez les patients atteints du TRAPS, du HIDS/MKD ou de la FMF est :

- 150 mg chez ceux dont le poids corporel est de plus de 40 kg;
- 2 mg/kg chez ceux dont le poids corporel est inférieur ou égal à 40 kg.

Si, 7 jours après l'administration d'une dose initiale de 150 mg ou de 2 mg/kg, une réponse clinique satisfaisante n'a pas été obtenue, votre professionnel de la santé pourrait envisager de vous administrer une seconde dose de 150 mg ou de 2 mg/kg. Si la dose augmentée à 300 mg ou à 4 mg/kg toutes les 4 semaines permet d'obtenir une réponse complète au traitement, cette dose doit être maintenue.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

### **Maladie de Still (AJIS et maladie de Still de l'adulte)**

La dose recommandée d'Ilaris chez les patients atteints de la maladie de Still de 2 ans et plus est de 4 mg/kg (jusqu'à concurrence de 300 mg).

Ilaris est injecté sous la peau toutes les 4 semaines.

Il ne faut pas excéder la dose.

Ne prenez pas une dose d'Ilaris supérieure à celle que vous a recommandée votre professionnel de la santé (voir la section [Surdosage](#)).

### **La durée du traitement par Ilaris**

Vous devez continuer d'utiliser Ilaris aussi longtemps que vous indiquera votre professionnel de la santé.

### **Surdosage :**

Si vous êtes atteints de CAPS, vous ne devez pas vous injecter la prochaine dose d'Ilaris avant 8 semaines, à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire. Si vous êtes atteint de TRAPS, de HIDS/MKD ou de FMF, vous ne devez pas vous injecter Ilaris moins de 4 semaines après la dernière dose, à moins que votre professionnel de la santé vous demande de le faire. Si vous êtes atteint de la maladie de Still (AJIS ou maladie de Still de l'adulte), vous ne devez pas vous injecter Ilaris moins de 4 semaines après la dernière dose. Si vous vous injectez Ilaris en plus grande quantité ou plus tôt que prévu, vous devez également en informer votre professionnel de la santé, une infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez injecté accidentellement une dose d'Ilaris plus élevée ou plus tôt que vous devriez / ou qu'elle devrait, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**



Si vous oubliez de prendre une dose d'Ilaris, injectez-vous cette dose dès que vous vous en souvenez, puis communiquez avec votre professionnel de la santé pour savoir quand vous devez prendre la prochaine dose. Par la suite, continuez de vous faire les injections selon l'intervalle prescrit par votre professionnel de la santé.

Si vous avez d'autres questions au sujet de l'utilisation de ce médicament, veuillez les poser à votre professionnel de la santé, à une infirmière ou à votre pharmacien.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Ilaris?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Ilaris. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme avec tous les médicaments, certains patients traités par Ilaris peuvent éprouver des effets secondaires. La plupart de ces effets secondaires sont légers ou modérés et disparaissent généralement quelques jours ou quelques semaines après le traitement. Cela dit, certains effets secondaires peuvent être graves dans le cas de médicaments comme Ilaris et nécessiter que vous consultiez votre professionnel de la santé.

Communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé si vous présentez l'un des signes d'infection suivants :

- fièvre durant plus de 3 jours;
- toux persistante;
- rougeur sur une partie de votre corps;
- sensation de chaleur de la peau ou enflure de la peau;
- saignement soudain ou tendance à avoir facilement des ecchymoses (bleus).

Autres effets secondaires possibles :

Très fréquents (touchent plus de 1 utilisateur sur 10) :

- mal de gorge, jumelé à un écoulement nasal, une congestion nasale et des éternuements, accompagnés ou non de fièvre (rhinopharyngite, pharyngite, rhinite);
- mictions (écoulement de l'urine) douloureuses ou fréquentes, accompagnées ou non de fièvre (infection de la vessie ou du rein);
- douleur abdominale;
- symptômes de rhume;
- diarrhée;
- maux d'estomac et nausées (gastroentérite);
- grippe;
- réaction au point d'injection (rougeur, enflure, chaleur, démangeaison);
- maux de tête.

Fréquents (touchent de 1 à 10 utilisateurs sur 100):

- nausées;
- vomissements;
- taux anormal de triglycérides dans le sang (trouble du métabolisme des lipides);

- sensation de faiblesse ou de fatigue;
- douleur au dos;
- combinaison de maux de gorge, de fièvre, de gonflement ou de rougeur des amygdales, de toux, de difficulté à avaler et de céphalées (amygdalite).

Peu fréquent (touche de 1 à 10 utilisateurs sur 1000) :

- brûlures d'estomac (reflux gastro-œsophagien).

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b>			
Cellulite : Fièvre qui dure plus de 3 jours ou tout autre symptôme qui pourrait être attribuable à une infection (par exemple, infection virale, bronchite et otite) et à une infection grave (y compris amygdalite chronique, infection des voies respiratoires inférieures, sepsis et autres infections graves de la peau, des poumons et du sang). Il peut s'agir de tremblements, de frissons, d'un malaise, d'une perte d'appétit, de courbatures, généralement d'apparition soudaine, toux persistante, du mucus, une douleur à la poitrine, de la difficulté à respirer, un mal d'oreille, un mal de tête persistant ou encore une rougeur, une sensation de chaleur ou une enflure de la peau localisées ou inflammation des tissus conjonctifs			√
Thrombocytopénie : Saignement soudain ou tendance à avoir facilement des ecchymoses (bleus); ces symptômes pourraient être liés à un faible taux de plaquettes sanguines			√
Mal de gorge	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
Vertige : Étourdissements ou impression d'être en train de tourner	√		
Leucopénie, neutropénie : Fièvre, mal de gorge ou ulcères de la bouche attribuables à des infections, qui pourraient être des symptômes d'un faible taux de globules blancs			√
Élévation des taux d'enzymes dans le foie (transaminases) révélée par une analyse sanguine		√	
Signes d'hépatite et d'élévation de la bilirubine chez les patients atteints de CAPS : Jaunissement de la peau et des yeux, et une urine foncée			√
Pneumonie : Fièvre, toux, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante, douleur à la poitrine lors de la respiration			√
Infection vaginale à levures	√		
<b>RARE</b>			
Signes de réaction allergique : Difficulté à respirer ou à avaler, nausées, étourdissements, éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, palpitations (battements de cœur irréguliers) ou faible tension artérielle (basse pression)			√
Signes possibles de tuberculose : Toux persistante, perte de poids ou fièvre basse		√	
Fièvre qui dure plus de 3 jours ou tout autre symptôme pouvant être			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
associé à une infection, comme une toux persistante, du mucus, une douleur à la poitrine, des expectorations teintées de sang, de la difficulté à respirer, un mal d'oreille, un mal de tête persistant ou encore une rougeur, une sensation de chaleur ou une enflure de la peau localisées. Il pourrait s'agir de symptômes d'une infection typique ou d'une infection plus grave (infection opportuniste)			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas Ilaris si la date de péremption est échuë. Cette date est inscrite sur l'étiquette et la boîte du produit. Elle représente le dernier jour du mois indiqué.

Conservez les flacons d'Ilaris dans le réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C). Ne congelez pas le produit. Conservez Ilaris dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

N'utilisez pas Ilaris si la solution n'est pas claire ou si elle contient des particules. La solution doit être claire ou opalescente et ne contenir aucune particule.

Ilaris est offert en flacons à usage unique. Toute portion inutilisée doit être jetée.

**Pour en savoir davantage au sujet d'Ilaris :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.novartis.ca](http://www.novartis.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8833.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision 10 novembre 2022

Version Novartis 16 mars 2023

ILARIS est une marque déposée

\*Toutes les marques de commerce et marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.