

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr **KEVZARA**®

sarilumab

solution pour injection sous-cutanée
150 mg/1,14 mL ou 200 mg/1,14 mL de solution dans une seringue préremplie à usage unique
ou un stylo prérempli

antagoniste des récepteurs de l'interleukine-6 (IL-6)

Le traitement par KEVZARA (sarilumab) soit être prescrit et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation de produits biologiques pour la prise en charge de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à grave, et qui connaissent très bien le profil d'efficacité et d'innocuité de KEVZARA.

Sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date d'approbation :
14 février 2018

Distribué par Sanofi Genzyme,
une division de sanofi-aventis Canada Inc.
800-2700 Matheson Blvd. East
Mississauga (Ontario) L4W 4V9
Numéro de contrôle de la présentation : 207004

Version s-a 2.1 datée du 14 février 2018

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	21
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	23
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	
.....	41
MODE D’EMPLOI.....	48
MODE D’EMPLOI.....	54

Pr KEVZARA®

sarilumab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Injection sous-cutanée	Injection : seringue préremplie à usage unique ou stylo prérempli •200 mg/1,14 mL •150 mg/1,14 mL	Arginine, histidine, polysorbate 20, sucrose et eau pour injection. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

KEVZARA® (sarilumab) est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain qui se lie de façon spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R α et mIL-6R α), et il a été démontré qu'il inhibe la transmission du signal médié par l'IL-6 à l'aide de ces récepteurs.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

KEVZARA (sarilumab) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) modérément ou gravement évolutive qui ont eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), biologiques ou non biologiques, ou qui ne le ou les ont pas tolérés (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES).

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune différence globale en matière d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'efficacité de KEVZARA n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

KEVZARA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au sarilumab ou à l'un de ses excipients. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Les patients traités par KEVZARA sont exposés à un risque accru d'infections graves pouvant mener à une hospitalisation ou entraîner la mort (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas d'infections opportunistes ont aussi été signalés chez des patients recevant KEVZARA. La plupart des patients ayant contracté des infections prenaient en concomitance des immunosuppresseurs comme le méthotrexate ou des corticostéroïdes.

Ne pas administrer KEVZARA en présence d'une infection évolutive.

Les patients devraient subir un test de dépistage de la tuberculose avant de commencer un traitement par KEVZARA. Le traitement d'une tuberculose latente doit être commencé avant l'administration de KEVZARA (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les patients doivent faire l'objet d'un suivi serré visant à détecter les signes et les symptômes d'infection pendant un traitement par KEVZARA. En cas d'infection grave, interrompre l'administration de KEVZARA jusqu'à ce que l'infection ait été maîtrisée.

Les risques et les bienfaits du traitement par KEVZARA doivent être soigneusement pris en considération avant que les patients atteints d'une infection chronique ou récurrente commencent un traitement.

Infections graves

Des cas d'infections graves, parfois fatales, par des agents pathogènes bactériens, mycobactériens, fongiques invasifs, viraux et d'autres agents pathogènes opportunistes ont été signalés chez les patients recevant des immunosuppresseurs contre la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les infections graves les plus souvent observées pendant un traitement par KEVZARA comprennent la pneumonie et la cellulite (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). En ce qui concerne les infections opportunistes, la tuberculose, la candidose et la pneumocystose ont été signalées pendant un traitement par KEVZARA. Certains patients ont présenté une infection plus disséminée que localisée et prenaient souvent en concomitance des immunosuppresseurs, comme le méthotrexate et des corticostéroïdes, ce qui, en plus de la PR, pouvait les prédisposer aux infections. Même si elles n'ont pas été signalées dans le cadre d'études cliniques portant sur KEVZARA, il reste que d'autres infections graves (p. ex., histoplasmosse, cryptococcose,

aspergillose) ont été signalées chez des patients recevant d'autres immunosuppresseurs pour le traitement de la PR.

Ne pas administrer KEVZARA en présence d'une infection évolutive, y compris les infections localisées. Il faut soupeser les risques et les bienfaits du traitement avant de commencer un traitement par KEVZARA chez les patients qui :

- présentent une infection chronique ou récurrente;
- ont des antécédents d'infections graves ou opportunistes;
- sont atteints d'une maladie sous-jacente qui peut les prédisposer à une infection;
- ont été exposés à la tuberculose;
- ont séjourné ou voyagé dans des régions où la tuberculose ou les mycoses sont endémiques.

Surveiller de près l'apparition des signes et symptômes d'une infection pendant un traitement par KEVZARA (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interrompre le traitement par KEVZARA si un patient contracte une infection grave ou une infection opportuniste.

Le patient qui contracte une nouvelle infection pendant un traitement par KEVZARA devrait subir rapidement une série complète de tests diagnostiques destinés au patient immunocompromis; un traitement antimicrobien approprié doit ensuite être entrepris et l'état du patient doit faire l'objet d'un suivi serré.

Tuberculose

Avant qu'un patient commence un traitement par KEVZARA, il convient d'évaluer chez lui les facteurs de risque de tuberculose et d'effectuer des tests de dépistage d'une infection latente. Avant qu'un patient atteint de tuberculose latente commence un traitement par KEVZARA, il convient de le traiter à l'aide d'un antimycobactérien standard. Il convient d'envisager un traitement contre la tuberculose avant qu'un patient ayant des antécédents de tuberculose latente ou évolutive pour lequel une cure ne peut être confirmée et qu'un patient qui présente des risques d'infection tuberculeuse latente et dont les résultats du test de dépistage de la tuberculose latente sont négatifs commence un traitement par KEVZARA. Dans le cas où un traitement contre la tuberculose est envisagé, il convient aussi de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose.

Avant de commencer le traitement, il convient de surveiller de près les patients présentant des signes et des symptômes de tuberculose, même si leurs résultats aux tests de dépistage de la tuberculose latente ont été négatifs.

Réactivation virale

Une réactivation virale a été associée à des traitements par des immunosuppresseurs biologiques. Lors des études cliniques portant sur KEVZARA, des cas de zona ont été observés. Aucun cas de

réactivation du virus de l'hépatite B n'a été signalé lors des études cliniques; à noter, cependant, que les patients présentant un risque de réactivation en avaient été exclus.

Surveillance et essais de laboratoire

Neutrophiles

Le traitement par KEVZARA a été associé à une fréquence accrue d'une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN). La diminution du NAN n'a pas été associée à une fréquence accrue d'infections, y compris les infections graves.

- Commencer un traitement par KEVZARA n'est pas recommandé chez les patients dont le nombre de neutrophiles est faible, autrement dit s'il est inférieur à $2 \times 10^9/L$. Cesser le traitement chez les patients dont le NAN diminue à moins de $0,5 \times 10^9/L$.
- Surveiller le nombre de neutrophiles 4 à 8 semaines après le début du traitement et environ tous les 3 mois par la suite (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Pour connaître les modifications posologiques recommandées en fonction du NAN, voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.
- Si une modification de dose est envisagée après une analyse pharmacodynamique des variations du NAN (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), utiliser les résultats obtenus à la fin de l'intervalle posologique.

Nombre de plaquettes

Dans le cadre des études cliniques, le traitement par KEVZARA a été associé à une diminution du nombre de plaquettes. La diminution du nombre de plaquettes n'a pas été associée à des épisodes hémorragiques (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

- Commencer un traitement par KEVZARA n'est pas recommandé chez les patients dont le nombre de plaquettes est inférieur à $150 \times 10^9/L$. Cesser le traitement par KEVZARA chez les patients dont le nombre de plaquettes diminue à moins de $50 \times 10^9/L$.
- Surveiller le nombre de plaquettes 4 à 8 semaines après le début du traitement et environ tous les 3 mois par la suite. Pour connaître les modifications posologiques recommandées en fonction du nombre de plaquettes, voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Enzymes hépatiques

Le traitement par KEVZARA a été associé à une fréquence accrue d'une hausse des transaminases. Dans le cadre des études cliniques, cette hausse était transitoire et n'a pas donné lieu à une lésion hépatique évidente sur le plan clinique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Une augmentation de la fréquence et de l'importance de cette hausse a été observée quand des médicaments pouvant être hépatotoxiques (comme le MTX) ont été utilisés en association avec KEVZARA.

- Commencer un traitement par KEVZARA n'est pas recommandé chez les patients dont les transaminases (ALAT ou ASAT) sont 1,5 fois plus élevées que la limite supérieure de la normale (LSN). Cesser le traitement par KEVZARA chez les patients dont l'activité de

l'ALAT est plus élevée que 5 fois la limite supérieure de la normale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- Surveiller l'activité de l'ALAT et de l'ASAT 4 à 8 semaines après le début du traitement et environ tous les 3 mois par la suite. Si indiqué sur le plan clinique, envisager d'autres épreuves de la fonction hépatique, comme le dosage de la bilirubine. Pour connaître les modifications posologiques recommandées en fonction des résultats portant sur les transaminases, voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Anomalies lipidiques

Les taux de lipides peuvent être réduits chez les patients présentant une inflammation chronique. Le traitement par KEVZARA a été associé à une augmentation des paramètres lipidiques, comme le cholestérol LDL, le cholestérol HDL ou les triglycérides (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

- Évaluer les paramètres lipidiques environ 4 à 8 semaines après le début du traitement par KEVZARA et à des intervalles d'environ 6 mois par la suite.
- Lors du traitement d'un patient, respecter les lignes directrices cliniques sur la prise en charge de l'hyperlipidémie.

Gastro-intestinal

Dans le cadre des études cliniques, des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés, surtout en tant que complications d'une diverticulite. Faire preuve de prudence lors de l'administration de KEVZARA chez les patients qui peuvent présenter un risque accru de perforation gastro-intestinale. Évaluer sans tarder les patients qui présentent de nouveaux symptômes abdominaux (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Hépatique

Le traitement par KEVZARA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie hépatique évolutive ou d'insuffisance hépatique (voir les sections *Populations particulières* et EFFETS INDÉSIRABLES).

Immunosuppression

Le traitement par des immunosuppresseurs peut augmenter le risque de cancer. L'effet d'un traitement par KEVZARA sur le développement de cancers est inconnu, mais des cancers ont été signalés lors des études cliniques (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Vaccination

Éviter l'utilisation concomitante de vaccins vivants pendant un traitement par KEVZARA, car l'innocuité clinique n'a pas été établie. Aucune donnée ne porte pour le moment sur la transmission secondaire d'une infection par des personnes ayant reçu un vaccin vivant à des patients recevant KEVZARA. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début d'un traitement par KEVZARA doit être conforme aux plus récentes lignes directrices relatives à l'immunisation et portant sur les agents immunosuppresseurs (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Femmes aptes à procréer : Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant et jusqu'à trois mois après le traitement.

KEVZARA est généralement utilisé en association avec des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM). Les monographies de certains ARMM, comme le méthotrexate, recommandent de cesser l'administration lorsqu'une patiente devient enceinte; il faut donc cesser également l'administration de KEVZARA (voir la section Populations particulières de la monographie du médicament utilisé en concomitance).

Résumé des risques

Aucune étude n'a été réalisée avec KEVZARA chez les femmes enceintes, et les données pertinentes tirées de l'utilisation clinique sont très limitées. Neuf grossesses ont été signalées durant les essais cliniques, avec les résultats suivants : 4 fausses couches au cours du premier trimestre (avortement spontané, rétention fœtale, œuf clair); 2 de ces sujets présentaient des antécédents d'avortement spontané ou sans spécifications; 4 ont donné naissance à un nourrisson en bonne santé; et une (1) (qui avait pris du MTX en concomitance) a donné naissance à un nouveau-né à terme chez qui le diagnostic de pneumonie a été posé à la naissance. Le nouveau-né s'est rétabli après une antibiothérapie parentérale, mais la présence d'aucun microorganisme n'a été établie.

Les anticorps monoclonaux traversent la barrière placentaire, la plus grande quantité la traversant au cours du troisième trimestre. Les études chez le macaque de Buffon ont montré que le sarilumab traverse la barrière placentaire. L'effet potentiel du sarilumab sur le fonctionnement du système immunitaire du nouveau-né n'est pas connu. La réponse immunitaire humorale (IgG) à une provocation antigénique a été supprimée chez des macaques de Buffon adultes recevant ≥ 5 mg/kg de sarilumab une fois par semaine par voie intraveineuse, ce qui laisse entendre que l'administration de KEVZARA pourrait avoir une incidence sur la réponse immunitaire chez la mère et le nouveau-né.

Aucun effet toxique n'a été observé au niveau embryonnaire ou du développement dans le cadre d'une étude portant à la fois sur le développement embryofœtal et anténatal / postnatal chez des macaques de Buffon gravides exposées au sarilumab par administration intraveineuse entre le début de la gestation et la mise bas, jusqu'à des doses de 50 mg/kg une fois par semaine. Les taux d'exposition maternelle (ASC pour aire sous la courbe) étaient environ 84 fois plus élevés que ceux auxquels on pourrait s'attendre en clinique.

La fertilité n'a pas été affectée chez des souris CD-1 recevant un substitut murin de médicament contre l'IL-6R α par injection sous-cutanée à des doses de jusqu'à 100 mg/kg deux fois par semaine. Chez les femelles, les résultats associés au composé ont été observés au microscope dans l'utérus. Au moins un site d'implantation avec dégénérescence a été observé au microscope dans l'utérus chez 1/24, 2/24 et 6/24 souris recevant 0, 25 et 100 mg/kg, respectivement.

On ne connaît pas la pertinence de ces résultats sur le plan clinique (voir Partie II : Toxicologie).

Chez l'humain, la fréquence de malformations et de pertes de grossesse associées à KEVZARA n'a pas été établie.

KEVZARA devrait être utilisé pendant la grossesse seulement si les bienfaits éventuels justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Registre d'exposition pendant la grossesse

Un registre concernant l'exposition à KEVZARA pendant la grossesse a été mis sur pied pour en surveiller les issues. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes et les femmes enceintes sont invitées à s'y inscrire elles-mêmes en appelant au 1-877-311-8972.

Femmes qui allaitent

Il n'y a aucune donnée sur la présence de sarilumab dans le lait maternel, sur ses effets sur le nourrisson allaité ni sur ses effets sur la production de lait. Étant donné que les anticorps monoclonaux peuvent être excrétés en faible quantité dans le lait maternel, au moment de décider s'il faut cesser d'allaiter ou cesser le traitement par KEVZARA, il faut tenir compte de l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de KEVZARA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

Du nombre total de patients auprès desquels des études cliniques portant sur KEVZARA ont été menées (voir la section ESSAIS CLINIQUES), 15,0 % étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 1,6 % étaient âgés de 75 ans et plus. Dans les essais cliniques, aucune différence globale en matière d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. La fréquence des infections graves chez les patients de 65 ans et plus traités par KEVZARA ou ayant reçu un placebo était plus élevée que chez les patients de moins de 65 ans. Comme les infections sont en général plus fréquentes chez les personnes âgées, il faut faire preuve de prudence lors du traitement des personnes âgées.

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de KEVZARA n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une insuffisance hépatique, y compris chez les patients présentant des anticorps contre le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Les effets de KEVZARA n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables du médicament qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tous les patients dont il est question dans les données relatives à l'innocuité étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée à grave.

L'évaluation de l'innocuité de KEVZARA en association avec des ARMM se fonde sur les données provenant de sept études, dont deux étaient contrôlées par placebo, menées auprès de 2 887 patients (population des études sur l'innocuité à long terme). Parmi ces patients, 2 170 ont reçu KEVZARA pendant au moins 24 semaines, 1 546 pendant au moins 48 semaines, 1 020 pendant au moins 96 semaines et 624 pendant au moins 144 semaines.

La population des études contrôlées par placebo pendant 52 semaines regroupe des patients d'une étude de phase 2 de 12 semaines et de deux études d'efficacité de phase 3 (l'une d'une durée de 24 semaines et l'autre d'une durée de 52 semaines). Au sein de cette population, 661, 660 et 661 patients ont reçu respectivement, une fois toutes les deux semaines 200 mg de KEVZARA, 150 mg de KEVZARA ou un placebo en association avec un ARMM.

La population des études contrôlées par placebo pendant 12 semaines regroupe des patients de deux études d'efficacité de phase 3, ayant participé aux semaines de 0 à 12 et ayant servi à évaluer les effets indésirables et les anomalies biologiques courants chez des patients avant qu'ils puissent passer du placebo à KEVZARA. Au sein de cette population, 582, 579 et 579 patients ont reçu respectivement, une fois toutes les deux semaines 200 mg de KEVZARA, 150 mg de KEVZARA ou un placebo en association avec un ARMM.

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été des infections (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus souvent observés (survenant chez au moins 3 % des patients traités par KEVZARA en association avec un ARMM) ont été une neutropénie, une hausse de l'ALAT, un érythème au site d'injection et des infections des voies respiratoires supérieures.

Dans la population des études contrôlées par placebo pendant 52 semaines, il y a eu abandon prématuré du traitement en raison d'effets indésirables chez 12,6%, 10,9% et 4,7 % des patients recevant, respectivement, 200 mg de KEVZARA, 150 mg de KEVZARA et un placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) ayant entraîné un abandon du traitement par KEVZARA ont été une neutropénie et une hausse de l'ALAT, ainsi que des motifs d'abandon prévus par le protocole.

L'administration de KEVZARA en monothérapie a fait l'objet d'une analyse chez 132 patients, dont 67 ont reçu 200 mg de KEVZARA et 65 ont reçu 150 mg de KEVZARA, sans administration concomitante d'un ARMM. De façon générale, le profil d'innocuité du médicament correspondait à celui qui a été observé chez les patients recevant un ARMM en concomitance.

Infections dans l'ensemble

Dans la population des études contrôlées par placebo pendant 52 semaines, le taux des infections dans les groupes de patients recevant 200 et 150 mg de KEVZARA + ARMM ont été respectivement de 84,5 et de 81,0 cas par 100 patients-année, comparativement à 75,1 cas par 100 patients-année dans le groupe placebo + ARMM. Les infections les plus souvent signalées (chez 5 à 7 % des patients) ont été des infections des voies respiratoires supérieures, des infections urinaires et des rhinopharyngites.

Dans le cas du traitement d'association par KEVZARA + ARMM, le taux global des infections dans la population des études sur l'innocuité à long terme était semblable à celui qui a été observé pendant les périodes contrôlées des études.

Infections graves

Dans la population des études contrôlées par placebo pendant 52 semaines, le taux des infections graves dans les groupes de patients recevant 200 et 150 mg de KEVZARA + ARMM ont été, respectivement, de 4,3 et de 3,0 cas par 100 patients-année, comparativement à 3,1 cas par 100 patients-année dans le groupe placebo + ARMM.

Dans la population des études sur l'innocuité à long terme, le taux global des infections graves était semblable à celui qui a été observé pendant les périodes contrôlées des études. Les infections graves les plus souvent observées pendant un traitement par KEVZARA comprenaient la pneumonie et la cellulite. Des cas d'infection opportuniste ont été signalés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Perforation gastro-intestinale

Au sein de la population des études contrôlées par placebo pendant 52 semaines, un patient traité par KEVZARA a présenté une perforation gastro-intestinale (0,11 événement par 100 patients-année).

Au sein de la population des études sur l'innocuité à long terme, le taux global de perforation gastro-intestinale était semblable à celui qui a été observé pendant les périodes contrôlées par placebo lors des études cliniques. Les rapports relatifs à une perforation gastro-intestinale la présentaient surtout comme la complication d'une diverticulite, y compris dans le cas des

perforations gastro-intestinales basses et des abcès. La plupart des patients qui ont présenté des perforations gastro-intestinales prenaient en concomitance des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticostéroïdes ou du méthotrexate. Dans le cas des perforations gastro-intestinales, la contribution relative de ces médicaments concomitants par rapport à celle de KEVZARA n'est pas connue (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réactions d'hypersensibilité

Au sein de la population des études contrôlées par placebo pendant 52 semaines, la proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison de réactions d'hypersensibilité était plus élevée chez les patients traités par KEVZARA (0,9 % avec 200 mg et 0,5 % avec 150 mg) que chez les patients ayant reçu un placebo (0,2 %). Le taux d'abandon en raison de réactions d'hypersensibilité dans la population des études sur l'innocuité à long terme était semblable à celui qui a été observé pendant les périodes contrôlées par placebo lors des études cliniques.

Aucun cas d'anaphylaxie n'a été observé dans le cadre des études contrôlées par placebo ni au sein de la population ayant participé aux études sur l'innocuité à long terme.

Réactions au site d'injection

Dans la population des études contrôlées par placebo pendant 12 semaines, des réactions au site d'injection ont été signalées chez 6,0 % des patients ayant reçu 200 mg de KEVZARA et chez 4,7 % des patients ayant reçu 150 mg de KEVZARA, comparativement à 0,9 % chez les patients ayant reçu un placebo. Ces réactions au site d'injection (y compris l'érythème et le prurit) étaient légères dans la plupart des cas et ont entraîné l'abandon du traitement chez 2 patients (0,2 %) ayant reçu KEVZARA.

Anomalies des tests de laboratoire

Neutrophiles

Dans la population des études contrôlées par placebo pendant 12 semaines, une diminution du nombre de neutrophiles à moins de 1 000/ μ L a été observée chez 5,9% et 4,0 % des patients ayant reçu, respectivement, 200 mg et 150 mg de KEVZARA + ARMM, comparativement à aucun patient dans le groupe placebo + ARMM. Une diminution du nombre de neutrophiles à moins de 500/ μ L a été observée chez 0,7 % des patients, tant chez ceux ayant reçu 200 mg que chez les patients ayant reçu 150 mg de KEVZARA + ARMM. Chez les patients présentant une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN), des modifications au schéma thérapeutique, comme l'interruption de l'administration de KEVZARA ou la diminution de la dose, ont permis d'augmenter le NAN ou de le ramener à la normale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La diminution du NAN n'a pas été associée à une fréquence accrue d'infections, y compris les infections graves.

Dans la population des études sur l'innocuité à long terme, les observations relatives au nombre de neutrophiles étaient semblables à celles des études cliniques contrôlées par placebo (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Nombre de plaquettes

Dans la population des études contrôlées par placebo pendant 12 semaines, une diminution du nombre de plaquettes à moins de $100 \times 10^9/L$ a été signalée chez 1,2% et 0,7 % des patients ayant reçu, respectivement, 200 mg et 150 mg de KEVZARA + ARMM, comparativement à aucun patient ayant reçu un placebo + ARMM, et ce, sans qu'un épisode hémorragique y soit associé.

Dans la population des études sur l'innocuité à long terme, les observations relatives au nombre de plaquettes correspondaient à celles des études cliniques contrôlées par placebo (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enzymes hépatiques

Le Tableau 1 présente les anomalies des enzymes hépatiques signalées au sein de la population des études contrôlées par placebo pendant 12 semaines (KEVZARA + ARMM ou placebo + ARMM). Chez les patients en monothérapie, la fréquence d'une hausse des transaminases était moins élevée dans le groupe KEVZARA que dans le groupe ARMM. Chez les patients présentant une hausse des enzymes hépatiques, une modification du schéma thérapeutique, comme une interruption du traitement par KEVZARA ou une diminution de la dose, a permis aux enzymes hépatiques de baisser ou de revenir à la normale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Cette hausse n'a pas été associée à une augmentation significative sur le plan clinique du taux de bilirubine directe, pas plus qu'elle n'a été associée à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 1 - Fréquence des anomalies des enzymes hépatiques dans la population des études de phase 3 sur l'efficacité et contrôlées par placebo jusqu'à la semaine 12

	Placebo + ARMM N = 579	KEVZARA à 150 mg + ARMM N = 579	KEVZARA à 200 mg + ARMM N = 582
ASAT			
> LSN à 3 x LSN	13,3 %	25,1 %	28 %
> 3 x LSN à 5 x LSN	0 %	1,4 %	1,0 %
> 5 x LSN	0 %	0,7 %	0,2 %
ALAT			
> LSN à 3 x LSN	23,1 %	36,2 %	41,6 %
> 3 x LSN à 5 x LSN	0,7 %	2,9 %	2,8 %
> 5 x LSN	0 %	1,2 %	0,7 %

LSN = limite supérieure de la normale

Lipides

Les paramètres lipidiques (LDL, HDL et triglycérides) ont d'abord été évalués 4 semaines après le début du traitement par KEVZARA + ARMM chez les patients des études contrôlées par placebo. À la semaine 4, le taux moyen de LDL avait augmenté de 0,36 mmol/L, le taux moyen de triglycérides avait augmenté de 0,26 mmol/L et le taux moyen de HDL avait augmenté de 0,08 mmol/L. Aucune autre augmentation n'a été observée après la semaine 4. Aucune différence significative n'a été observée entre les doses.

Dans la population des études sur l'innocuité à long terme, les observations relatives aux paramètres lipidiques correspondaient à celles des études cliniques contrôlées par placebo.

Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, un risque d'immunogénicité est associé à l'administration de KEVZARA.

Dans la population des études contrôlées par placebo pendant 52 semaines, 4,0 % des patients ayant reçu 200 mg de KEVZARA + ARMM, 5,6 % des patients ayant reçu 150 mg de KEVZARA + ARMM et 2,0 % des patients ayant reçu un placebo + ARMM ont présenté une réponse immunitaire avec production d'anticorps anti-médicaments (AAM). Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 1,0 % des patients ayant reçu 200 mg de KEVZARA, chez 1,6 % des patients ayant reçu 150 mg de KEVZARA et chez 0,2 % des patients ayant reçu un placebo.

Chez les patients ayant reçu KEVZARA en monothérapie, 9,2 % ont présenté une réponse immunitaire avec production d'AAM avec 6,9 % des patients présentant aussi des anticorps neutralisants. Avant l'administration de KEVZARA, 2,3 % des patients présentaient une réponse immunitaire avec production d'AAM.

La production d'AAM peut modifier les propriétés pharmacocinétiques de KEVZARA. Aucune corrélation n'a été observée entre la production d'AAM et une diminution de l'efficacité du médicament ou des effets indésirables.

La détection d'une réponse immunitaire dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité des tests utilisés, du traitement des échantillons, du moment de leur prélèvement, des médicaments administrés en concomitance et des maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, une comparaison entre la fréquence de la production d'anticorps contre KEVZARA et la fréquence de la production d'anticorps contre d'autres produits pourrait prêter à confusion.

Cancers

Dans la population des études contrôlées par placebo pendant 52 semaines, le taux de cancer était le même chez les patients recevant KEVZARA + ARMM que chez les patients recevant un placebo + ARMM (1,0 événement par 100 patients-année).

Dans la population des études sur l'innocuité à long terme, le taux de cancer était semblable à celui qui a été observé dans les études contrôlées par placebo (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Autres effets indésirables

Tableau 2 - Effets indésirables survenant chez 1 % ou plus des patients auxquels étaient administrées les associations placebo + ARMM, 150 mg de KEVZARA + ARMM ou 200 mg de KEVZARA + ARMM

Classe primaire d'organes par système Terme privilégié	Placebo + ARMM (N = 579)	KEVZARA	
		150 mg t2s + ARMM (N = 579)	200 mg t2s + ARMM (N = 582)
Toutes classes confondues	242 (41,8 %)	287 (49,6 %)	306 (52,6 %)
Infections et infestations	92 (15,9 %)	106 (18,3 %)	120 (20,6 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	13 (2,2 %)	17 (2,9 %)	18 (3,1 %)
Infection urinaire	11 (1,9 %)	15 (2,6 %)	15 (2,6 %)
Rhinopharyngite	12 (2,1 %)	16 (2,8 %)	14 (2,4 %)
Sinusite	5 (0,9 %)	6 (1,0 %)	11 (1,9 %)
Bronchite	7 (1,2 %)	4 (0,7 %)	10 (1,7 %)
Herpès buccal	0	4 (0,7 %)	10 (1,7 %)
Pharyngite	9 (1,6 %)	6 (1,0 %)	9 (1,5 %)
Grippe	9 (1,6 %)	5 (0,9 %)	8 (1,4 %)
Gastroentérite	6 (1,0 %)	5 (0,9 %)	6 (1,0 %)
Troubles du système sanguin et lymphatique	12 (2,1 %)	38 (6,6 %)	67 (11,5 %)
Neutropénie	1 (0,2 %)	36 (6,2 %)	55 (9,5 %)
Leucopénie	0	4 (0,7 %)	11 (1,9 %)
Thrombocytopénie	0	3 (0,5 %)	6 (1,0 %)
Anémie	7 (1,2 %)	0	1 (0,2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	8 (1,4 %)	26 (4,5 %)	20 (3,4 %)
Hypercholestérolémie	0	6 (1,0 %)	5 (0,9 %)
Hypertriglycémie	3 (0,5 %)	15 (2,6 %)	5 (0,9 %)
Troubles psychiatriques	6 (1,0 %)	9 (1,6 %)	11 (1,9 %)
Insomnie	6 (1,0 %)	4 (0,7 %)	3 (0,5 %)
Troubles du système nerveux	27 (4,7 %)	24 (4,1 %)	23 (4,0 %)
Céphalées	13 (2,2 %)	13 (2,2 %)	10 (1,7 %)
Étourdissements	6 (1,0 %)	2 (0,3 %)	6 (1,0 %)
Troubles vasculaires	15 (2,6 %)	8 (1,4 %)	13 (2,2 %)
Hypertension	7 (1,2 %)	4 (0,7 %)	11 (1,9 %)

Classe primaire d'organes par système Terme privilégié	Placebo + ARMM (N = 579)	KEVZARA	
		150 mg t2s + ARMM (N = 579)	200 mg t2s + ARMM (N = 582)
Troubles gastro-intestinaux	39 (6,7 %)	31 (5,4 %)	49 (8,4 %)
Diarrhée	13 (2,2 %)	7 (1,2 %)	13 (2,2 %)
Nausées	10 (1,7 %)	7 (1,2 %)	5 (0,9 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	44 (7,6 %)	22 (3,8 %)	30 (5,2 %)
Polyarthrite rhumatoïde	14 (2,4 %)	2 (0,3 %)	9 (1,5 %)
Troubles généraux et affections au site d'administration	16 (2,8 %)	43 (7,4 %)	50 (8,6 %)
Érythème au site d'injection	4 (0,7 %)	20 (3,5 %)	19 (3,3 %)
Prurit au site d'injection	1 (0,2 %)	11 (1,9 %)	9 (1,5 %)
Essais de laboratoire	23 (4,0 %)	46 (7,9 %)	47 (8,1 %)
Hausse de l'alanine aminotransférase	9 (1,6 %)	22 (3,8 %)	26 (4,5 %)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	2 (0,3 %)	2 (0,3 %)	7 (1,2 %)
Hausse des transaminases	2 (0,3 %)	8 (1,4 %)	5 (0,9 %)
Blessure, empoisonnement et complications liées aux procédures	37 (6,4 %)	24 (4,1 %)	32 (5,5 %)
Surdosage accidentel	14 (2,4 %)	13 (2,2 %)	17 (2,9 %)
Chute	7 (1,2 %)	3 (0,5 %)	3 (0,5 %)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Utilisation avec d'autres médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

L'exposition au sarilumab n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de méthotrexate (MTX), et les effets de KEVZARA n'ont pas fait l'objet d'études en association avec des inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) ou des ARMM biologiques, comme les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF) (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions avec les substrats du CYP450

Plusieurs études *in vitro* et un nombre limité d'études *in vivo* chez l'humain ont montré que les cytokines et les modulateurs des cytokines peuvent influencer sur l'expression et l'activité des enzymes spécifiques du cytochrome P450 (CYP), et ces substances ont donc le potentiel de modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes et administrés en concomitance. Des taux élevés d'interleukine-6 (IL-6) pourraient être associés à une régulation à la baisse de l'activité des enzymes du CYP chez les patients atteints de PR et, par conséquent, entraîner une augmentation des concentrations du médicament plus importantes que chez les sujets qui ne sont pas atteints de PR. Le blocage des voies de signalisation de l'IL-6 par des antagonistes de l'IL-6R α comme le sarilumab pourrait contrer l'effet inhibiteur de l'IL-6 et rétablir l'activité du CYP, ce qui peut avoir pour effet de modifier la concentration du médicament.

La modulation de l'effet de l'IL-6 sur les enzymes du CYP par le sarilumab pourrait être pertinente sur le plan clinique pour ce qui est des substrats du CYP dont l'indice thérapeutique est faible, quand la dose est ajustée de façon individuelle. Au moment de commencer ou de cesser un traitement par KEVZARA chez les patients traités par des médicaments qui sont des substrats du CYP, il convient de surveiller les effets (p. ex., ceux de la warfarine) ou la concentration (p. ex., celle de la théophylline) du médicament en cause et d'ajuster la dose de façon individuelle, si nécessaire.

La prudence est de mise lors de la coadministration de KEVZARA avec des substrats du CYP3A4 (p. ex., des contraceptifs oraux ou les statines), car une réduction de l'exposition pourrait survenir et diminuer l'activité du substrat du CYP3A4 (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Vaccins vivants

Éviter d'administrer un vaccin vivant pendant un traitement par KEVZARA (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-médicament

Substrats du cytochrome P450

La simvastatine est un substrat du CYP3A4. Chez 17 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une semaine après l'administration d'une dose unique de 200 mg de sarilumab par voie sous-cutanée, l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide a diminué de 45 % et de 36 %, respectivement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut reconsidérer soigneusement la décision de continuer le traitement au-delà de 16 semaines chez un patient qui n'y répond pas pendant cette période.

Considérations posologiques

KEVZARA doit être utilisé en association avec le méthotrexate (MTX) ou d'autres ARMM courants.

KEVZARA peut être utilisé en monothérapie dans des cas d'intolérance ou de contre-indication du méthotrexate ou des ARMM.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose de KEVZARA recommandée est de 200 mg une fois toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Une diminution de la dose de 200 à 150 mg une fois toutes les 2 semaines est recommandée pour la prise en charge de la neutropénie et de la thrombocytopénie et en cas de hausse des enzymes hépatiques (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Si un patient contracte une infection grave, interrompre le traitement par KEVZARA jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Modifications posologiques recommandées en cas de neutropénie, de thrombocytopenie ou de hausse des enzymes hépatiques :

Nombre absolu de neutrophiles (NAN) bas (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).	
Valeur de laboratoire (cellules/L)	Recommandation
NAN supérieur à $1 \times 10^9/L$	Ne pas modifier la dose actuelle de KEVZARA
NAN de $0,5$ à $1 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par KEVZARA jusqu'à ce que la valeur soit supérieure à $1 \times 10^9/L$. Le traitement par KEVZARA peut ensuite être repris à 150 mg toutes les 2 semaines, puis augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines si c'est approprié sur le plan clinique.
NAN inférieur à $0,5 \times 10^9/L$	Cesser le traitement par KEVZARA

Nombre de plaquettes bas (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	
Valeur de laboratoire (cellules/μL)	Recommandation
50 à $100 \times 10^3/\mu$ L	Interrompre le traitement par KEVZARA jusqu'à ce que la valeur soit supérieure à $100 \times 10^3/\mu$ L. Le traitement par KEVZARA peut ensuite être repris à 150 mg toutes les 2 semaines, puis augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines si c'est approprié sur le plan clinique.
Inférieure à $50 \times 10^3/\mu$ L	En cas de confirmation après plusieurs tests, cesser le traitement par KEVZARA

Anomalies des enzymes hépatiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	
Valeur de laboratoire	Recommandation
ALAT > 1 à ≤ 3 x LSN	Envisager une modification de la dose de l'ARMM administré en concomitance, si c'est approprié sur le plan clinique.
ALAT > 3 à ≤ 5 x LSN	Interrompre le traitement par KEVZARA jusqu'à ce que la valeur soit inférieure à 3 x LSN. Le traitement par KEVZARA peut ensuite être repris à 150 mg toutes les 2 semaines, puis augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines si c'est approprié sur le plan clinique.
ALAT > 5 x LSN	Cesser le traitement par KEVZARA

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. KEVZARA n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Dose oubliée

Les patients qui ont oublié une dose de KEVZARA depuis 3 jours ou moins doivent prendre la dose oubliée dès que possible. La prochaine dose doit être prise au moment prévu. Si 4 jours ou plus se sont écoulés, ou si le patient ne sait pas exactement quand prendre la prochaine dose de KEVZARA, il doit communiquer avec son professionnel de la santé pour obtenir des directives.

Administration

Considérations générales relatives à l'administration du médicament

Ne pas commencer un traitement par KEVZARA chez les patients dont le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est inférieur à $2 \times 10^9/L$, dont le nombre de plaquettes est inférieur à $150 \times 10^3/\mu L$ ou dont l'activité de l'ALAT ou de l'ASAT est 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale (LSN).

L'administration de KEVZARA avec des ARMM biologiques, comme les antagonistes du TNF, les antagonistes des récepteurs de l'IL-1R, les anticorps monoclonaux anti-CD20 et les modulateurs de costimulation sélectifs, n'a pas fait l'objet d'études. Éviter d'administrer KEVZARA avec des ARMM biologiques.

Instructions relatives à la préparation et à l'administration

KEVZARA pour injection sous-cutanée n'est pas conçu pour être administré par voie intraveineuse.

KEVZARA est destiné à une administration effectuée sous la supervision d'un professionnel de la santé. Un patient peut s'auto-injecter KEVZARA ou la personne soignant le patient peut administrer KEVZARA. Former adéquatement les patients ou les personnes soignantes sur la préparation et l'administration de KEVZARA avant son utilisation conformément au mode d'emploi.

Pour une utilisation adéquate, laisser la seringue préremplie se réchauffer à la température ambiante pendant 30 minutes avant de procéder à l'injection par voie sous-cutanée. Dans le cas du stylo prérempli, laisser le se réchauffer à la température ambiante pendant 60 minutes avant de procéder à l'injection par voie sous-cutanée. Ne pas réchauffer KEVZARA d'une autre façon.

Avant leur administration, les médicaments parentéraux doivent être visuellement inspectés pour déceler toute particule ou décoloration. La solution KEVZARA pour administration par voie sous-cutanée doit être limpide et incolore à jaune pâle. Ne pas l'utiliser si la solution est trouble ou décolorée, si elle contient des particules, ou si une pièce de la seringue préremplie ou du stylo prérempli semble endommagée.

Informez les patients qu'ils doivent injecter tout le contenu de la seringue ou du stylo (1,14 mL), ce qui permet d'obtenir 200 ou 150 mg de KEVZARA, selon les directives du mode d'emploi.

Changer de site d'injection à chaque injection. Ne pas injecter le médicament en un site où la peau est sensible ou endommagée ou comporte des ecchymoses ou des cicatrices.

SURDOSAGE

Pendant le programme de développement clinique, 2 patients ont reçu 400 mg de sarilumab en 24 heures. Aucun des deux patients n'a présenté d'effets indésirables ni d'anomalies biologiques (autrement dit, le NAN, les résultats des EFH et le taux de lipides se situaient dans les limites de la normale).

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le sarilumab se lie aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R α et mIL-6R α) et inhibe la transmission du signal médié par l'IL-6. L'IL-6 est une cytokine pléiotrope pro-inflammatoire produite par une variété de types de cellules, y compris les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. On a montré que l'IL-6 joue un rôle dans divers processus physiologiques comme la migration et l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines et de la synthèse hépatique de protéines de phase aiguë, ainsi que la stimulation de la prolifération et de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. La production locale d'IL-6 par les cellules synoviales et endothéliales dans les articulations atteintes par une maladie inflammatoire chronique, comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), pourrait jouer un rôle important dans le développement des processus inflammatoires.

Pharmacodynamique

Après l'administration d'une dose unique de 200 mg ou de 150 mg de sarilumab par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, une diminution rapide des taux de PCR a été observée. Les taux étaient revenus à la normale aussi tôt que 4 jours après le début du traitement. Après l'administration d'une dose unique de sarilumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le nombre absolu de neutrophiles avait diminué jusqu'au nadir entre 3 et 4 jours plus tard et était ensuite revenu à sa valeur de départ (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le traitement par le sarilumab a permis d'abaisser les taux de fibrinogène et d'amyloïde A sérique, d'une part, et d'augmenter les taux d'hémoglobine et d'albumine sérique, d'autre part.

Pharmacocinétique

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sarilumab ont été décrites par des analyses pharmacocinétiques de population chez 1 770 patients atteints de PR et traités par le sarilumab, dont 631 patients ont reçu des doses de 150 mg et 682 patients ont reçu des doses de 200 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines pendant jusqu'à 52 semaines. La médiane du t_{\max} a

été observée entre les jours 2 et 4.

À l'état d'équilibre, l'exposition au médicament mesurée à l'aide de l'aire sous la courbe (ASC) pendant l'intervalle posologique a doublé avec une augmentation de la dose de 150 mg à 200 mg toutes les deux semaines. L'état d'équilibre a été atteint en 14 à 16 semaines, avec une accumulation du double ou du triple, comparativement à l'exposition à une dose unique.

Dans le cas du schéma posologique à 150 mg toutes les deux semaines, les moyennes estimées (\pm É-T) de l'ASC, de la C_{\min} et de la C_{\max} du sarilumab à l'état d'équilibre ont été de 202 ± 120 mg·jour/L, de $6,35 \pm 7,54$ mg/L et de $20,0 \pm 9,20$ mg/L, respectivement.

Dans le cas du schéma posologique à 200 mg toutes les deux semaines, les moyennes estimées (\pm É-T) de l'ASC, de la C_{\min} et de la C_{\max} du sarilumab à l'état d'équilibre ont été de 395 ± 207 mg·jour/L, de $16,5 \pm 14,1$ mg/L et de $35,6 \pm 15,2$ mg/L, respectivement.

Distribution

Chez les patients atteints de PR, le volume de distribution apparent du médicament à l'état d'équilibre a été de 7,3 L.

Métabolisme

La voie métabolique du sarilumab n'a pas été décrite. En tant qu'anticorps monoclonal, le sarilumab devrait se dégrader en petits peptides et en acides aminés par des voies cataboliques, de la même manière que les IgG endogènes.

Élimination

Le sarilumab est éliminé par des voies parallèles linéaires et non linéaires, selon les concentrations : à des concentrations élevées, son élimination se produit surtout par la voie protéolytique linéaire non saturable, tandis qu'à de plus faibles concentrations, c'est une élimination non linéaire, saturable et médiée par une cible qui prédomine. Ces voies d'élimination parallèles donnent lieu à une demi-vie initiale de 8 à 10 jours et à une demi-vie terminale de 2 à 4 jours dépendante de la concentration.

Après les dernières doses à l'état d'équilibre de 150 mg et de 200 mg de sarilumab, les médianes du temps écoulé jusqu'à l'obtention de concentrations non détectables du médicament ont été de 28 et de 43 jours, respectivement. Les anticorps monoclonaux ne sont pas éliminés par les voies rénales ou hépatiques.

Les analyses pharmacocinétiques de population chez des patients atteints de PR ont révélé une tendance vers une clairance apparente plus élevée du sarilumab en présence d'anticorps anti-sarilumab. Aucun ajustement posologique particulier n'est recommandé.

Populations particulières et états pathologiques

Des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ont montré que ni l'âge, ni le sexe, ni la race n'avaient une influence significative sur

les propriétés pharmacocinétiques du sarilumab. Même si le poids corporel a influé sur les propriétés pharmacocinétiques du sarilumab, aucun ajustement posologique n'est recommandé sur la base de telles données démographiques.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du sarilumab n'a fait l'objet d'aucune étude formelle.

Insuffisance rénale :

L'effet d'une insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du sarilumab n'a fait l'objet d'aucune étude formelle. D'après une analyse pharmacocinétique de population sur des données de patients atteints de PR, une insuffisance rénale légère à modérée n'a pas modifié la pharmacocinétique du sarilumab. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. KEVZARA n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Ne pas utiliser KEVZARA après la date de péremption imprimée sur le contenant. Conserver au réfrigérateur à une à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). Ne pas congeler.

Conserver le produit à l'abri de la lumière dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

KEVZARA est offert en seringue préremplie ou en stylo prérempli à usage unique. Après avoir sorti la seringue préremplie du réfrigérateur, la réchauffer à la température ambiante pendant 30 minutes avant de procéder à l'injection de KEVZARA. Après avoir sorti le stylo prérempli du réfrigérateur, le réchauffer à la température ambiante pendant 60 minutes avant de procéder à l'injection de KEVZARA.

La seringue ou le stylo ne doit pas être exposée à la chaleur ni à la lumière directe du soleil.

Utiliser la seringue ou le stylo dans les 14 jours qui suivent sa sortie du réfrigérateur. Si la seringue ou le stylo sont restés à l'extérieur du réfrigérateur pendant plus de 14 jours, il faut les jeter.

Avant leur administration, les médicaments parentéraux doivent être visuellement inspectés pour déceler toute particule ou décoloration. Si des particules opaques, une décoloration ou d'autres particules étrangères sont observées, ne pas administrer la solution.

Tout médicament inutilisé ou déchet médical doit être jeté conformément aux règlements locaux.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution KEVZARA pour administration sous-cutanée est offerte en solution liquide stérile, incolore à jaune pâle, sans produit de conservation, et son pH est d'environ 6,0. Chaque seringue préremplie ou stylo prérempli contient 1,14 mL (200 mg ou 150 mg) de KEVZARA dans une solution contenant de l'arginine (45 mmol), de l'histidine (21 mmol), du polysorbate 20 (0,2 % p/v), du sucrose (5 % p/v) et de l'eau pour injection.

Aucun des composants de la seringue préremplie ou du stylo prérempli ne contient du latex (y compris le capuchon de l'aiguille).

Emballage : Deux seringues préremplies ou stylos préremplis de 150 mg ou de 200 mg par boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Caractéristiques du produit

Le sarilumab est fabriqué à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant à partir d'une culture de cellules ovariennes de hamster chinois en suspension.

KEVZARA est un hétérotétramère covalent constitué de deux chaînes lourdes humaines liées par des ponts disulfures, chacune étant liée par un pont disulfure à une chaîne légère kappa entièrement humaine. La chaîne lourde du sarilumab comporte une région constante, isotype des IgG1, avec un seul site de N-glycosylation, qui se trouve dans la région constante du fragment Fc de la molécule. Les domaines variables des chaînes lourdes et légères s'associent pour former le site de liaison de l'IL-6R α au sein de l'anticorps.

La masse moléculaire de KEVZARA est d'environ 144 kDa.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de KEVZARA ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (études MOBILITY et TARGET) menées auprès de patients de plus de 18 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à gravement évolutive dont le diagnostic a été établi en fonction des critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Les patients présentaient au début de leur participation au moins 8 articulations sensibles et 6 articulations enflées.

Une étude, la partie B de l'étude MOBILITY, a évalué 1 197 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à gravement évolutive chez lesquels la réponse clinique au méthotrexate (MTX) était inadéquate. La partie B était une étude de 52 semaines qui visait à confirmer l'efficacité et l'innocuité de deux schémas posologiques (150 mg t2s et 200 mg t2s) sélectionnés à partir de la partie d'établissement de la dose de 12 semaines de l'étude (partie A). Uniquement les résultats de la partie B, la phase de confirmation, sont décrits. Les patients ont reçu 200 mg de KEVZARA, 150 mg de KEVZARA ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines en concomitance avec du MTX. Tous les patients ont continué à recevoir du MTX tout au long de l'étude. À partir de la semaine 16, les patients chez qui l'efficacité du médicament n'était pas vérifiée, définie par une amélioration de moins de 20 % par rapport au début de l'étude quant au nombre d'articulations enflées ou au nombre d'articulations sensibles lors de deux visites consécutives, ou tout autre manque d'efficacité manifeste sur la base du jugement du chercheur, pouvaient quitter le groupe auquel ils avaient été répartis aléatoirement et recevoir KEVZARA à 200 mg en mode ouvert. L'étude comptait jusqu'à 52 semaines de traitement pour les patients.

Le principal paramètre d'évaluation était la proportion de patients prenant KEVZARA qui parvenaient à obtenir une réponse ACR20 à la semaine 24, un changement du score qu'ils ont obtenu au questionnaire HAQ-DI (pour Health Assessment Questionnaire – Disability Index) entre le début et la semaine 16 de l'étude et un changement du score total mTSS (pour modified Total Sharp Score de van der Heijde) entre le début et la semaine 52 de l'étude. Le paramètre d'évaluation secondaire le plus important était une réponse clinique majeure (définie comme une réponse ACR70 soutenue pendant 24 semaines).

Les patients étaient âgés de 18 à 75 ans, avec une moyenne de 51 ans. La majorité des patients étaient des femmes (82 %). Au début de l'étude, le nombre moyen d'articulations sensibles ou enflées était de 27 et de 17, respectivement.

Une autre étude, appelée TARGET, d'une durée de 24 semaines, à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, a permis d'évaluer 546 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à gravement évolutive dont la réponse clinique à un ou plus d'un antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) était inadéquate ou qui ne pouvaient le ou les tolérer. Les patients ont reçu 200 mg de KEVZARA, 150 mg de KEVZARA ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines en concomitance avec un ARMM classique. L'objectif principal était d'évaluer les avantages cliniques de KEVZARA comparativement au

placebo chez des patients atteints de PR modérément à gravement évolutive avec une réponse inadéquate quant à l'efficacité (après au moins trois mois de traitement consécutifs) ou une intolérance à un ou plus d'un antagoniste du TNF- α , quand il est administré avec un traitement de fond par un ARMM non biologique. L'étude était stratifiée selon la région géographique et le nombre d'antagonistes du TNF- α utilisés antérieurement. On demandait aux patients s'inscrivant à l'étude de continuer le traitement par au moins un médicament de fond permis, ce qui comprenait le MTX, la sulfasalazine, le léflunomide et l'hydroxychloroquine. L'ensemble de la phase de traitement de l'étude avait une durée 24 semaines. Après 12 semaines de traitement administré en insu, on a offert à tous les patients de l'étude chez qui on n'avait pas observé d'amélioration significative de leur maladie sur le plan clinique (définie comme une amélioration inférieure à 20 % par rapport au début de l'étude quant au nombre d'articulations enflées ou sensibles lors de deux évaluations des articulations espacées d'au moins 4 semaines) la possibilité de recevoir le traitement par KEVZARA en mode ouvert dans le cadre d'une étude d'innocuité à long terme en cours.

Les paramètres d'évaluation principaux étaient la proportion de patients prenant KEVZARA qui parvenaient à obtenir une réponse ACR20 à la semaine 24 et les changements du score au questionnaire HAQ-DI entre le début et la semaine 12 de l'étude.

Les patients étaient âgés de 19 à 88 ans, avec une moyenne de 53 ans. La majorité des patients étaient des femmes (82 %). Au début de l'étude, le nombre moyen d'articulations sensibles ou enflées était de 29 et de 20, respectivement.

Tableau 3 - Résumé du plan de l'étude et des données démographiques sur les patients

Étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen \pm É-T (tranche)	Sexe
Étude MOBILITY, Partie B ^a	Phase 3, RI-MTX, RA, DI, CP, secours ^b à 16 semaines Administration de MTX en concomitance	Placebo, SAR 150 mg, SAR 200 mg. Voie sous-cutanée. 52 semaines	SAR 150 mg t2s (400) SAR 200 mg t2s (399) Placebo (398) N = 1 197	50,8 ans \pm 11,7 (18 à 75 ans)	81,7 % de femmes, 18,3 % d'hommes
Étude TARGET	Phase 3, RI-TNF ^c , RA, DI, CP, secours ^d à 12 semaines Administration d'ARMM ^e en concomitance	Placebo, SAR 150 mg, SAR 200 mg. Voie sous-cutanée. 24 semaines	SAR 150 mg t2s (181) SAR 200 mg t2s (184) Placebo (181) N = 546	52,9 ans \pm 12,4 (19 à 88 ans)	81,9 % de femmes, 18,1 % d'hommes

DI = double insu; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; MTX = méthotrexate; RI-MTX = réponse inadéquate au méthotrexate; CP = contrôlée par placebo; t2s = toutes les deux semaines; RA = répartition aléatoire; SAR = KEVZARA; TNF = facteur de nécrose tumorale

- Les phases 2 et 3 de l'étude MOBILITY se sont déroulées de façon intégrée. La partie B était l'étude de phase 3.
- Les patients dont la réponse était inadéquate ont reçu un traitement de secours en mode ouvert : 200 mg de sarilumab t2s
- Il était aussi permis d'inscrire des patients présentant des antécédents de réponse inadéquate ou d'intolérance aux antagonistes du TNF.

- d. Les patients dont la réponse était inadéquate étaient autorisés à recevoir un traitement de secours en mode ouvert : 200 mg de sarilumab t2s.
- e. Administration d'ARMM en concomitance : MTX, sulfasalazine, léflunomide ou hydroxychloroquine.

Résultats des études

Réponse clinique

Le Tableau 4 présente le pourcentage de patients traités par l'association KEVZARA + MTX ou ARMM ayant obtenu des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 dans la partie B de l'étude MOBILITY et dans l'étude TARGET. Dans le cadre des deux études, à la semaine 24, chez les patients ayant reçu 200 mg ou 150 mg de KEVZARA + MTX ou ARMM toutes les deux semaines, le taux de réponse ACR20 était plus élevé que chez les patients ayant reçu un placebo.

Tableau 4 - Réponse clinique aux semaines 12, 24 et 52 dans les études contrôlées par placebo, soit la partie B de l'étude MOBILITY et l'étude TARGET

	Pourcentage de patients					
	Partie B de l'étude MOBILITY ^{b,c}			Étude TARGET ^{b,c,d}		
	Réponse inadéquate au MTX			Réponse inadéquate aux inhibiteurs du TNF		
	Placebo + MTX N = 398	KEVZARA 150 mg + MTX N = 400	KEVZARA 200 mg + MTX N = 399	Placebo + ARMM ^a N = 181	KEVZARA 150 mg + ARMM ^a N = 181	KEVZARA 200 mg + ARMM ^a N = 184
ACR20						
Semaine 12	34,7 %	54,0 %	64,9 %	37,6 %	54,1 %	62,5 %
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		19,4 % (11,7 % à 23,7 %)	30,2 % (22,7 % à 37,8 %)		16,6 % (5,5 % à 13,9 %)	25,3 % (14,3 % à 29,4 %)
Semaine 24^e	33,4 %	58,0 %	66,4 %	33,7 %	55,8 %	60,9 %
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		24,6 % (17,0 % à 32,2 %)	33,0 % (25,5 % à 40,5 %)		22,1 % (11,2 % à 33,0 %)	27,4 % (16,4 % à 38,4 %)
Valeur p par rapport au placebo		< 0,0001	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001
Semaine 52	31,7 %	53,5 %	58,6 %	s.o. ^f	s.o. ^f	s.o. ^f
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		21,9 % (14,3 % à 29,4 %)	27,0 % (19,5 % à 34,6 %)			
ACR50						
Semaine 12	12,3 %	26,5 %	36,3 %	13,3 %	30,4 %	33,2 %
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		14,2 % (8,1 % à 20,3 %)	24,1 % (17,6 % à 30,6 %)		17,1 % (8,0 % à 26,2 %)	20,1 % (10,9 % à 29,4 %)
Semaine 24	16,6 %	37,0 %	45,6 %	18,2 %	37,0 %	40,8 %
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		20,4 % (13,7 % à 27,2 %)	29,1 % (22,1 % à 36,0 %)		18,8 % (9,0 % à 28,6 %)	22,8 % (12,8 % à 32,8 %)
Valeur p par rapport au placebo		< 0,0001	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001
Semaine 52	18,1 %	40,0 %	42,9 %	s.o. ^f	s.o. ^f	s.o. ^f
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		21,9 % (15,0 % à 28,8 %)	24,8 % (17,8 % à 31,8 %)			

Pourcentage de patients						
	Partie B de l'étude MOBILITY ^{b,c}			Étude TARGET ^{b,c,d}		
	Réponse inadéquate au MTX			Réponse inadéquate aux inhibiteurs du TNF		
	Placebo + MTX N = 398	KEVZARA 150 mg + MTX N = 400	KEVZARA 200 mg + MTX N = 399	Placebo + ARMM ^a N = 181	KEVZARA 150 mg + ARMM ^a N = 181	KEVZARA 200 mg + ARMM ^a N = 184
ACR70						
Semaine 12	4,0 %	11,0 %	17,5 %	2,2 %	13,8 %	14,7 %
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		7,0 % (2,8 % à 11,1 %)	13,5 % (8,8 % à 18,3 %)		11,6 % (5,5 % à 17,7 %)	12,5 % (6,3 % à 18,7 %)
Semaine 24	7,3 %	19,8 %	24,8 %	7,2 %	19,9 %	16,3 %
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		12,5 % (7,2 % à 17,8 %)	17,5 % (11,9 % à 23,2 %)		12,7 % (5,1 % à 20,3 %)	9,2 % (1,9 % à 16,6 %)
Valeur p par rapport au placebo		< 0,0001	< 0,0001		0.0002	0.0050
Semaine 52	9,0 %	24,8 %	26,8 %			
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		15,7 % (9,9 % à 21,5 %)	17,8 % (11,9 % à 23,7 %)	s.o. ^f	s.o. ^f	s.o. ^f
Réponse clinique majeure^g						
Réponse	3,0 %	12,8 %	14,8 %	s.o. ^f	s.o. ^f	s.o. ^f
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)		9,7 % (5,5 % à 13,9 %)	11,8 % (7,4 % à 16,2 %)			
Valeur p par rapport au placebo		< 0,0001	< 0,0001			
DAS28-PCR < 2,6						
Semaine 24	10,1 %	27,8 %	34,1 %	7,2 %	24,9 %	28,8 %
Réponse		17,7 % (11,7 % à 23,7 %)	24,0 % (17,8 % à 30,3 %)		17,7 % (9,5 % à 25,9 %)	21,7 % (13,2 % à 30,2 %)
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %)						
Valeur p par rapport au placebo		< 0,0001	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001

^a Les ARMM utilisés dans l'étude TARGET étaient les suivants : MTX, sulfasalazine, léflunomide et hydroxychloroquine.

^b Test de Mantel-Haenszel, stratifié selon la région géographique et l'utilisation antérieure d'ARMM biologiques (étude Mobility-B) ou le nombre de médicaments anti-TNF utilisés antérieurement (étude TARGET). Chaque groupe de traitement actif était comparé au groupe placebo à un degré de signification statistique de 2,5 %, et une procédure d'analyse hiérarchique a été utilisée pour contrôler le taux d'erreurs de type I pour paramètres d'évaluation multiples.

^c Les patients qui ont reçu le médicament de secours ou chez qui le traitement à double insu a été interrompu pour d'autres raisons ont été considérés comme étant des non-répondeurs. Dans l'étude MOBILITY-B, le nombre (%) de patients considérés comme étant des non-répondeurs à ou avant la semaine 24 était de 144 (36,2 %), de 86 (21,5 %) et de 78 (19,5 %) dans les groupes placebo, 150 mg et 200 mg, respectivement.

Dans l'étude TARGET, le nombre (%) de patients considérés comme étant des non-répondeurs à ou avant la semaine 24 était de 79 (43,6 %), de 54 (29,8 %) et de 47 (25,5 %) dans les groupes placebo, 150 mg et 200 mg, respectivement.

^d Dans l'étude TARGET, le nombre (%) de patients recevant du méthotrexate dans le cadre du traitement de fond était de 158 (87,3 %), de 154 (85,1 %) et de 156 (84,8 %) dans les groupes placebo, 150 mg et 200 mg, respectivement.

^e Principal paramètre d'évaluation

^f s.o. = sans objet, puisque l'étude TARGET a duré 24 semaines

^g La réponse clinique majeure est caractérisée par l'obtention et le maintien d'une réponse ACR70 pendant au moins 24 semaines consécutives au cours de la période de 52 semaines.

La Figure 1 et la Figure 2 présentent les taux de réponse ACR20 par visite lors de la partie B de l'étude MOBILITY et de l'étude TARGET, respectivement.

Figure 1 : Pourcentage de réponses ACR20 par visite lors de la partie B de l'étude MOBILITY

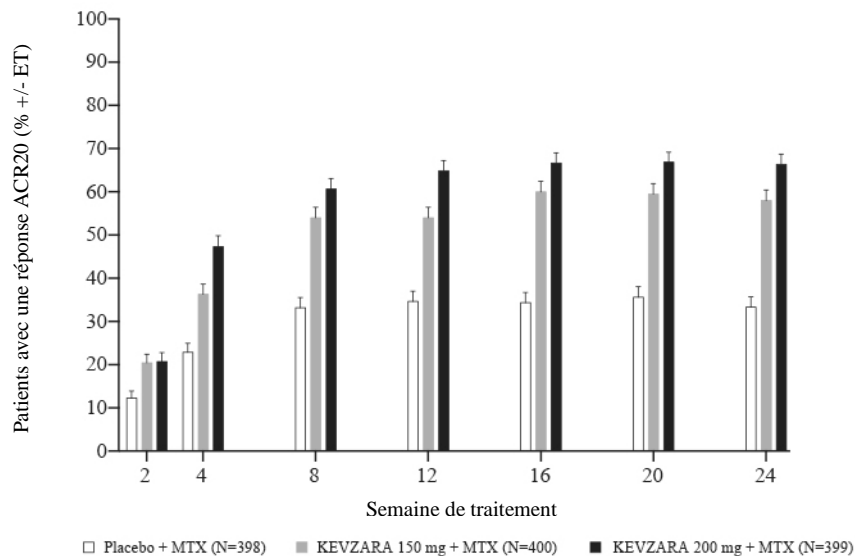
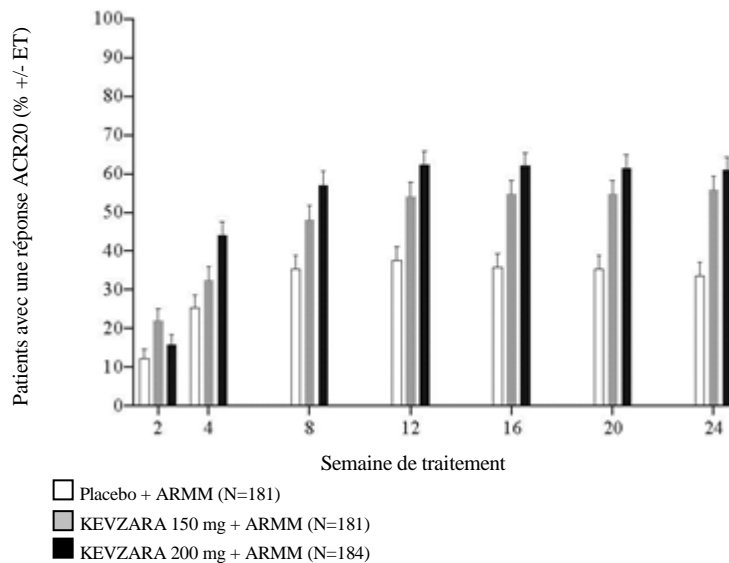


Figure 2 : Pourcentage de réponse ACR20 par visite lors de l'étude TARGET



Le Tableau 5 présente les résultats relatifs aux réponses ACR à la semaine 16 de la partie B de l'étude MOBILITY et à la semaine 12 de l'étude TARGET.

Tableau 5 - Variation moyenne des résultats relatifs aux réponses ACR entre le début et la semaine 16 de l'étude MOBILITY et entre le début et la semaine 12 de l'étude TARGET

Moyennes des composants (écart/unités)	Partie B de l'étude MOBILITY			Étude TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N = 399)	Placebo + ARMM (N = 181)	KEVZARA 150 mg + ARMM* (N = 181)	KEVZARA 200 mg + ARMM* (N = 184)
Articulations sensibles (0 à 68)						
Valeur de départ	26.80	27.21	26.50	29.42	27.66	29.55
Semaine 12				19.18	13.38	13.10
Semaine 16	16.46	11.73	10.17			
Variation par rapport aux valeurs de départ	-10,29	-15.64	-16.44	-9.79	-14.11	-15.92
Articulations enflées (0 à 66)						

Moyennes des composants (écart/unités)	Partie B de l'étude MOBILITY			Étude TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N = 399)	Placebo + ARMM (N = 181)	KEVZARA 150 mg + ARMM* (N = 181)	KEVZARA 200 mg + ARMM* (N = 184)
Valeur de départ	16.68	16.60	16.77	20.21	19.60	19.97
Semaine 12				12.50	8.82	8.28
Semaine 16	10.15	6.73	6.14			
Variation par rapport aux valeurs de départ	-6.48	-9.81	-10,74	-7.25	-10.77	-10.89
EVA de la douleur* (0 à 100 mm)						
Valeur de départ	63.71	65.48	66.71	71.57	71.02	74.86
Semaine 12				54.77	43.45	41.66
Semaine 16	49.17	38.62	34.97			
Variation par rapport aux valeurs de départ	-14.41	-27.01	-31.43	-16.12	-27.95	-32.77
EVA globale, selon le médecin* (0 à 100 mm)						
Valeur de départ	62.86	63.43	63.59	68.39	68.10	67.76
Semaine 12				43.73	33.65	30.18
Semaine 16	39.99	28.09	24.99			
Variation par rapport aux valeurs de départ	-22.87	-35.13	-38.14	-24.60	-34.92	-36.92
EVA selon le patient* (0 à 100 mm)						

Moyennes des composants (écart/unités)	Partie B de l'étude MOBILITY			Étude TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N = 399)	Placebo + ARMM (N = 181)	KEVZARA 150 mg + ARMM* (N = 181)	KEVZARA 200 mg + ARMM* (N = 184)
Valeur de départ	63.70	64.43	66.49	68.77	67.71	70.89
Semaine 12				53.67	41.99	41.74
Semaine 16	48.42	38.09	35.44			
Variation par rapport aux valeurs de départ	-14.82	-26.26	-31.00	-15.05	-26.05	-28.83
HAQ-DI (0 à 3)						
Valeur de départ	1.61	1.63	1.69	1.80	1.72	1.82
Semaine 12				1.49	1.23	1.33
Semaine 16	1.31	1.08	1.11			
Variation par rapport aux valeurs de départ	-0.30	-0.54	-0.58	-0.29	-0.50	-0.49
PCR (mg/L)						
Valeur de départ	20.46	22.57	22.23	26.02	23.60	30.77
Semaine 12				21.72	9.21	4.58
Semaine 16	20.06	7.24	2.95			
Variation par rapport aux valeurs de départ	-0,18	-15.72	-19.01	-3.39	-14.24	-25.91

* EVA = échelle visuelle analogique

Réponse radiographique

Dans la partie B de l'étude MOBILITY, les lésions articulaires structurelles ont été évaluées par radiographie et exprimées en tant que variation du score total de Sharp (mTSS ou modified Total Sharp Score de van der Heijde) et de ses composantes, à savoir le score d'érosion osseuse et le score de pincement articulaire, à la semaine 52. Des radiographies des mains et des pieds ont été effectuées au début de l'étude et aux semaines 24 et 52, et les scores ont été déterminés de façon indépendante par au moins deux évaluateurs bien formés qui ne connaissaient pas le groupe de traitement ni le numéro de la visite.

Entre le début et la semaine 52 de l'étude, la variation du score mTSS des deux doses de KEVZARA en association avec le MTX était supérieure à celle du placebo en association avec le MTX (voir Tableau 6).

À la radiographie, le traitement par KEVZARA + MTX a été associé à une progression nettement moins importante des lésions structurelles que le placebo. À la semaine 52, 55,6 % des patients ayant reçu 200 mg de KEVZARA et de 47,8 % des patients ayant reçu 150 mg de KEVZARA ne présentaient aucune progression des lésions structurelles (caractérisées par une variation du TSS de zéro ou moins), en comparaison à 38,7 % des patients ayant reçu un placebo.

Tableau 6 - Variations radiographiques moyennes entre le début et les semaines 24 et 52 de la partie B de l'étude MOBILITY^{a, b}

	Partie B de l'étude MOBILITY		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg t2s + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg t2s + MTX (N = 399)
Score total de Sharp modifié (mTSS)			
Semaine 24			
Variation moyenne	1.10	0.39	0.11
Différence de la moyenne des MC, IC à 97,5 %		-0,708 (-1,192 à -0,225)	-0,986 (-1,468 à -0,505)
Semaine 52^c			
Variation moyenne	2.03	0.58	0.16
Différence de la moyenne des MC, IC à 97,5 %		-1,458 (-2,108 à -0,809)	-1,877 (-2,526 à -1,228)
Valeur p par rapport au placebo		< 0,0001	< 0,0001
Score de l'érosion (0 à 280)			
Semaine 24			
Variation moyenne	0.61	0.19	-0.002
Différence de la moyenne des MC, IC à 97,5 %		-0,411 (-0,673 à -0,150)	-0,608 (-0,869 à -0,346)
Semaine 52			
Variation moyenne	1.05	0.27	-0.04

	Partie B de l'étude MOBILITY		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg t2s + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg t2s + MTX (N = 399)
Différence de la moyenne des MC, IC à 97,5 %		-0,777 (-1,146 à -0,408)	-1,085 (-1,454 à -0,716)
Score du pincement articulaire			
Semaine 24			
Variation moyenne	0.50	0.20	0.12
Différence de la moyenne des MC, IC à 97,5 %		-0,293 (-0,606 à 0,020)	-0,378 (-0,690 à -0,066)
Semaine 52			
Variation moyenne	0.99	0.31	0.20
Différence de la moyenne des MC, IC à 97,5 %		-0,678 (-1,052 à -0,304)	-0,793 (-1,166 à -0,419)

^a Comprend toutes les données après l'administration du médicament de secours ou l'interruption de l'administration du médicament en double insu pour 138 (34,7 %), 59 (14,8 %) et 52 (13,0 %) patients dans les groupes placebo, 150 mg et 200 mg, respectivement.

^b Analyse à l'aide d'un modèle avec mesures répétées comprenant la mesure de mTSS au début de l'étude et la stratification selon la région géographique et l'utilisation antérieure d'un ARMM biologique. Chaque groupe de traitement actif a été comparé au groupe placebo à un degré de signification statistique de 2,5 %.

^c Principal paramètre d'évaluation

IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; MTX = méthotrexate

Réponse sur le plan de la capacité physique

Dans la partie B de l'étude MOBILITY et dans l'étude TARGET, la capacité physique et l'invalidité des patients ont été évaluées à l'aide de l'indice d'invalidité obtenu au questionnaire HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index). Entre le début et la semaine 16 de la partie B de l'étude MOBILITY ou la semaine 12 de l'étude TARGET, chez les patients ayant reçu toutes les deux semaines 200 mg ou 150 mg de KEVZARA et le MTX ou un ARMM, la capacité physique s'était davantage améliorée que chez les patients ayant reçu un placebo.

Tableau 7 - Variation du score HAQ-DI entre le début et la semaine 16 de la partie B de l'étude MOBILITY et la semaine 12 de l'étude TARGET

	Partie B de l'étude MOBILITY			Étude TARGET ^b		
	Placebo + MTX N = 398	KEVZARA 150 mg + MTX N = 400	KEVZARA 200 mg + MTX N = 399	Placebo + ARMM ^a N = 181	KEVZARA 150 mg + ARMM ^a N = 181	KEVZARA 200 mg + ARMM ^a N = 184
HAQ-DI Semaine 12						
Moyenne des MC				-0.28	-0.47	-0.47
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %) ^c					-0,197 (-0,331 à -0,062)	-0,192 (-0,326 à -0,057)
Valeur p par rapport au placebo					0.0010	0.0014
Pourcentage de patients présentant une amélioration significative sur le plan clinique [†]				35,9 %	47 %	51,1 %
HAQ-DI Semaine 16						
Variation moyenne	-0.31	-0.52	-0.53			
Différence par rapport au placebo (IC à 97,5 %) ^c		-0,210 (-0,299 à -0,121)	-0,222 (-0,312 à -0,133)			
Valeur p par rapport au placebo		< 0,0001	< 0,0001			
Pourcentage de patients présentant une amélioration significative sur le plan clinique ^d	42,5 %	53,8 %	57,4 %			

^a Les ARMM utilisés dans l'étude TARGET étaient les suivants : MTX, sulfasalazine, léflunomide et hydroxychloroquine.

^b Dans l'étude TARGET, le nombre (%) de patients recevant du méthotrexate dans le cadre du traitement de fond était de 158 (87,3 %), de 154 (85,1 %) et de 156 (84,8 %) dans les groupes placebo, 150 mg et 200 mg, respectivement.

^c Analyse à l'aide d'un modèle avec mesures répétées comprenant l'HAQ-DI au début de l'étude et la stratification selon la région géographique et l'utilisation antérieure d'un ARMM biologique (étude MOBILITY-B) ou le nombre de médicaments anti-TNF utilisés antérieurement (étude TARGET). Les données manquantes ont été imputées sur la base de la réponse observée dans le groupe placebo. Chaque groupe de traitement actif a été comparé au groupe placebo à un degré de signification statistique de 2,5 %.

^d Variation de plus de 0,3 unité par rapport au début de l'étude

Autres études

Dans le cadre d'une étude ouverte et non contrôlée, l'efficacité de KEVZARA en monothérapie était similaire à celle qui a été observée avec le traitement d'association.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le sarilumab se lie fortement à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-6 (IL-6R α) humain pour inhiber la signalisation induite par l'IL-6. En plus d'inhiber la voie de signalisation en cis, le sarilumab inhibe la signalisation en trans induite par les complexes IL-6/sIL-6R α dans les cellules qui expriment la protéine de transduction gp130, mais qui n'expriment pas l'IL-6R α membranaire.

TOXICOLOGIE

Des macaques de Buffon ont reçu des doses de sarilumab administrées par voie intraveineuse allant jusqu'à 50 mg/kg/semaine pendant 26 semaines et des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée pendant 13 semaines.

La réponse immunitaire humorale (IgG) à une provocation antigénique par de l'hémocyanine de patelle (KLH) a été supprimée chez des macaques de Buffon adultes recevant ≥ 5 mg/kg de sarilumab par voie intraveineuse une fois par semaine. D'autres résultats liés au sarilumab comprenaient la diminution du nombre de neutrophiles et la diminution des taux de protéine C-réactive (PCR) et de fibrinogène. Les effets observés étaient compatibles avec l'inhibition pharmacologique de la signalisation induite par l'IL-6 et généralement réversibles. Aucun autre événement lié au sarilumab n'a été noté à des doses allant jusqu'au 50 mg/kg une fois par semaine pendant 26 semaines, ce qui correspond à une exposition plasmatique (ASC) environ 80 fois plus élevée que celle à laquelle on pourrait s'attendre en clinique.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée n'a été effectuée chez l'animal pour déterminer le potentiel de carcinogénicité du sarilumab. Le sarilumab n'a fait l'objet d'aucune étude de mutagénicité.

RÉFÉRENCES

1. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796–806.
2. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23 Suppl 39:S100–8.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
4. Bruce B et Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 20.
5. Société canadienne de thoracologie (SCT) de l'Association pulmonaire du Canada (APC) et Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. 7^e édition. 2013
6. Dayer JM et Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24.
7. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729–40.
8. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727–35.
9. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137–45.
10. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1626–34.
11. Kim HL, Lee MY, Park SY, Park SK, Byun JH, Kwon S, et al. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF-alpha inhibitor using a Bayesian approach. *Arch Pharm Res*. 2014 May;37(5):662-70.

12. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:898–908.
13. Mark C. Genovese, Roy Fleischmann, Alan J. Kivitz, Maria Rell-Bakalarska, Renata Martincova, Stefano Fiore, Patricia Rohane, Hubert van Hoogstraten, Anju Garg, Chunpeng Fan, Janet van Adelsberg, Steven P. Weinstein, Neil M. H. Graham, Neil Stahl, George D. Yancopoulos, Tom W. J. Huizinga et Desiree van der Heijde, Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate Results of a Phase III Study, *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY* Vol. 67, No. 6, juin 2015, p 1424–1437
14. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8.
15. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guidelines for the treatment of rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015
16. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis [Internet]*. Mars 2013 [cité le 17 novembre 2015];73(3):492-509.
17. Srirangan S et Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2:247–56.
18. Sugiyama E, Kuroda A, Hori F, Hori T, Taki H, Arai N, et al. Serum interleukin-6 level is a sensitive parameter of disease activity in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 1995;1:93–8.
19. Upchurch KS et Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 Suppl 6:vi28–36. 2.
20. Van der Heijde DM. Radiographic imaging: the ‘gold standard’ for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39 Suppl 1:9–16.
21. Ware JE et Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):903-12.
22. Wang LH, Xue Y, Liu X, Luo F, Kelly L, Huang T, et al. Preclinical development of sarilumab, the first fully human monoclonal antibody (mAb) against IL-6Ra: utilization and value of double humanized animal model. *Ann Rheum Dis* 2013;72 Suppl 3:375.

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

KEVZARA[®] sarilumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **KEVZARA** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre affection et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **KEVZARA**.

Mises en garde et précautions importantes

Risque d'infections graves

KEVZARA est un médicament qui a des effets sur le système immunitaire. KEVZARA peut diminuer la capacité du système immunitaire à combattre les infections. Pendant qu'elles prennent KEVZARA, certaines personnes contractent des infections graves, ce qui comprend la tuberculose et des infections causées par des bactéries, des champignons ou des virus, et ces infections peuvent s'étendre à tout l'organisme. Certains sont décédés des suites de telles infections.

Pourquoi KEVZARA est-il utilisé?

KEVZARA est utilisé pour traiter des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) modérément ou gravement évolutive après l'utilisation d'au moins un autre médicament, appelé antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM), qui ne s'est pas avéré efficace ou qui a causé des effets secondaires qui ont poussé les patients à abandonner le traitement.

Comment KEVZARA agit-il?

KEVZARA (aussi connu sous le nom de sarilumab) est un médicament d'ordonnance injectable qui inhibe l'action de l'interleukine 6 (IL-6), une protéine, dont les taux sont élevés chez les personnes ayant reçu un diagnostic de PR.

L'IL-6 joue un rôle majeur dans les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR). KEVZARA est un médicament qui aide à empêcher le système immunitaire de s'attaquer aux tissus sains de l'organisme. Un système immunitaire normal ne s'attaque pas aux tissus sains de l'organisme. Chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, le système immunitaire s'attaque aux tissus normaux de l'organisme et cause des lésions et de l'inflammation, en particulier dans les tissus articulaires et possiblement à d'autres organes (comme le cœur, le foie et les os). KEVZARA s'interpose lors d'une étape importante de ces attaques (inhibe les effets d'une cytokine appelée IL-6 dont les taux sont élevés dans les articulations atteintes de polyarthrite rhumatoïde).

Quels sont les ingrédients de KEVZARA?

Ingrédient médicamenteux : sarilumab

Ingrédients non médicamenteux : arginine, histidine, polysorbate 20, sucrose et eau pour injection

Aucun des composants de la seringue préremplie ne contient du latex (y compris le capuchon de l'aiguille).

KEVZARA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

- Seringues préremplies contenant chacune 150 mg de KEVZARA pour injection par voie sous-cutanée
- Seringues préremplies contenant chacune 200 mg de KEVZARA pour injection par voie sous-cutanée
- Stylos préremplis contenant chacun 150 mg de KEVZARA pour injection sous-cutanée
- Stylos préremplis contenant chacun 200 mg de KEVZARA pour injection sous-cutanée

Ne prenez pas KEVZARA si :

- vous êtes allergique au sarilumab ou à tout ingrédient de KEVZARA (voir la section « Quels sont les ingrédients de KEVZARA? »).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KEVZARA, 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 avez fait une réaction allergique à KEVZARA;
- si vous pensez avoir une infection ou avez les symptômes d'une infection, avec ou sans fièvre; notamment, sueurs ou frissons, douleurs musculaires, toux, essoufflement, sang dans les sécrétions, perte de poids, peau chaude, rouge ou douloureuse ou plaies sur le corps, diarrhée ou maux d'estomac, sensation de brûlure en urinant ou urines plus fréquentes que la normale, très grande fatigue;
- si vous êtes traité contre une infection, contractez souvent des infections ou avez des infections à répétition;
- si vous êtes atteint de diabète ou porteur du VIH ou si votre système immunitaire est affaibli; Dans de tels cas, vous êtes plus susceptible de contracter des infections.
- si vous êtes atteint de tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose;
- si vous avez séjourné ou voyagé dans des régions où le risque de contracter certains types d'infections fongiques (histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose) est élevé. Dans de tels cas, si vous prenez KEVZARA, ces infections pourraient se présenter plus souvent ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir séjourné dans une région où ces infections sont fréquentes, informez-vous auprès de votre professionnel de la santé;
- si vous avez ou avez déjà eu l'hépatite B ou l'hépatite C ou d'autres problèmes hépatiques;
- si vous avez ou avez déjà eu une diverticulite (inflammation de certaines parties du gros intestin) ou un ulcère de l'estomac ou des intestins. Certaines personnes qui prennent KEVZARA présentent des déchirures (perforations) dans leur estomac ou leur intestin, Cela se produit le plus souvent chez les personnes qui prennent des médicaments comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticostéroïdes ou du méthotrexate.

- si vous avez ou avez déjà eu un cancer de quelque type que ce soit;
- si vous avez été récemment vacciné ou si vous devez prochainement être vacciné;
- si vous devez prochainement subir une intervention chirurgicale ou médicale;
- si vous avez tout autre problème de santé;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si KEVZARA peut être nocif pour un enfant à naître.

Registre des grossesses : Sanofi a mis en place un registre pour les femmes enceintes qui prennent KEVZARA afin de rassembler des données sur les issues de leurs grossesses. Si vous êtes enceinte ou le devenez pendant que vous prenez KEVZARA, demandez à votre professionnel de la santé comment vous pouvez vous inscrire au registre de grossesses ou téléphonez au 1-877-311-8972 pour vous y inscrire.

- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous et votre professionnel de la santé devez déterminer ensemble si vous prendrez KEVZARA ou si vous allaiterez. Vous ne pouvez pas faire les deux.

Après avoir commencé à prendre KEVZARA, si vous présentez un symptôme d'infection, communiquez sans attendre avec votre professionnel de la santé. KEVZARA peut vous prédisposer à certaines infections ou aggraver celles que vous avez.

Si vous faites de la fièvre ou souffrez de douleurs gastriques qui persistent, dites-le sans attendre à votre professionnel de la santé.

KEVZARA peut diminuer l'activité de votre système immunitaire. Les médicaments qui altèrent le système immunitaire peuvent augmenter le risque de certains cancers. Si vous avez ou si vous avez déjà eu un cancer de quelque type que ce soit, dites-le à votre professionnel de la santé.

Autres mises en garde à connaître :

- Anomalies des valeurs biologiques

Votre professionnel de la santé doit vous prescrire des analyses de sang avant que vous preniez KEVZARA, 4 à 8 semaines après le début d'un traitement par KEVZARA, puis environ tous les 3 mois pendant le traitement pour vérifier ce qui suit :

- nombre peu élevé de neutrophiles. Les neutrophiles sont des globules blancs qui aident l'organisme à combattre les infections bactériennes;
- nombre peu élevé de plaquettes. Les plaquettes sont des cellules sanguines qui favorisent la coagulation sanguine et empêchent de saigner;
- hausse des résultats de certains tests de la fonction hépatique.

Votre professionnel de la santé pourrait ne pas vous prescrire KEVZARA si le nombre de neutrophiles ou de plaquettes est trop bas, ou si vos résultats de certains des tests de la fonction hépatique sont trop élevés.

Votre professionnel de la santé pourrait interrompre le traitement par KEVZARA pendant un certain temps ou en diminuer la dose si des modifications dans vos résultats d'analyses sanguines l'exigent.

Les résultats d'autres tests de laboratoire pourraient aussi être modifiés, comme vos taux de cholestérol dans le sang. Votre professionnel de la santé pourrait prescrire des analyses de sang pour vérifier vos taux de cholestérol pendant que vous prenez KEVZARA.

- Déchirures (perforations) de l'estomac ou des intestins :

Si vous avez ou avez déjà eu une maladie connue sous le nom de diverticulite (inflammation de certaines parties du gros intestin) ou des ulcères dans l'estomac ou les intestins, dites-le à votre professionnel de la santé. Certaines personnes qui prennent KEVZARA présentent des déchirures (perforations) dans leur estomac ou leur intestin. Cela se produit le plus souvent chez les personnes qui prennent des médicaments comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticostéroïdes ou du méthotrexate.

Si vous faites de la fièvre ou souffrez de douleurs gastriques qui persistent, dites-le sans attendre à votre professionnel de la santé.

- Cancer

KEVZARA peut diminuer l'activité de votre système immunitaire. Les médicaments qui altèrent le système immunitaire peuvent augmenter le risque de certains cancers. Si vous avez ou si vous avez déjà eu un cancer de quelque type que ce soit, dites-le à votre professionnel de la santé.

Voir la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KEVZARA? » pour obtenir plus de renseignements sur les effets secondaires.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médicaments de relais.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec KEVZARA :

- tout autre médicament utilisé pour le traitement de la PR. Pendant que vous prenez KEVZARA, vous ne devez pas prendre de rituximab (Rituxan®), de l'étanercept (Enbrel®), de l'infliximab (Remicade®), de l'anakinra (Kineret®), de l'adalimumab (Humira®), de l'abatacept (Orencia®), du certolizumab (Cimzia®), du golimumab (Simponi®), du tocilizumab (Actemra®) ni du tofacitinib (Xeljanz®). L'utilisation de KEVZARA avec ces médicaments peut augmenter votre risque de contracter une infection;
- des médicaments qui altèrent la fonction de votre foie. Consultez votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain de prendre de genre de médicaments.

Comment prendre KEVZARA :

- **Consultez le mode d'emploi joint aux Renseignements pour les patients sur les médicaments pour savoir comment bien préparer et faire vos injections de KEVZARA.**
- KEVZARA est administré en faisant une injection sous la peau (injection sous-cutanée).

- KEVZARA est offert en seringues préremplies ou en stylos préremplis à usage unique (une seule fois). Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose qui vous convient le mieux.
- Si votre professionnel de la santé décide que vous ou la personne qui vous soigne pouvez effectuer les injections de KEVZARA, vous ou la personne qui vous soigne devez recevoir une formation sur la bonne façon de préparer et d'injecter KEVZARA. N'essayez pas de vous injecter KEVZARA si votre professionnel de la santé ne vous a pas montré comment le faire correctement.

Dose habituelle :

KEVZARA doit être injecté toutes les deux semaines. La dose recommandée est généralement de 200 mg. Votre professionnel de la santé pourrait interrompre le traitement par KEVZARA pendant un certain temps ou diminuer la dose de KEVZARA à 150 mg toutes les deux semaines.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de KEVZARA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de KEVZARA depuis 3 jours ou moins, prenez la dose oubliée dès que possible. Puis, prenez la dose suivante au moment déjà prévu. Si 4 jours ou plus se sont écoulés, ou si vous ne savez pas exactement quand prendre la prochaine dose de KEVZARA, communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir ses directives.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KEVZARA?

Comme tous les médicaments, KEVZARA peut causer des effets indésirables. Voici une liste non exhaustive des effets secondaires que vous pourriez éprouver après avoir pris KEVZARA. Si vous ressentez des effets indésirables qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de santé.

- Rougeur au site d'injection
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Congestion nasale, maux de gorge et écoulement nasal
- Feux sauvages

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère seulement	Dans tous les cas	
COURANT Infection des voies respiratoires supérieures comme la toux et le rhume, les maux de gorge, l'écoulement nasal, la congestion nasale, les éternuements, la toux	X		
Infection urinaire : sensation de brûlure en urinant ou urines plus fréquentes que la normale		X	

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

<p>Signalement des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.</p> <p>Trois façons de signaler :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faire une déclaration en ligne à MedEffet; • Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; • Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste : <ul style="list-style-type: none"> - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance Santé Canada, Indice de l'adresse 0701E Ottawa (Ontario) K1A 0K9 <p style="text-align: center;">Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles à la page MedEffet</p> <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Conservation :

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

Ne pas utiliser pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler.

Garder la seringue ou le stylo dans sa boîte en carton afin de les garder à l'abri de la lumière.

Ne pas exposer à une chaleur intense.

La seringue préremplie doit être laissée à la température ambiante pendant 30 minutes avant d'être utilisée. Le stylo prérempli doit être laissé à la température ambiante pendant 60 minutes avant d'être utilisé. La seringue ou le stylo doivent être utilisés dans les 14 jours suivant leur sortie du réfrigérateur. Les seringues ou stylos doivent être jetés dans un contenant à l'épreuve des perforations et être gardés hors de la portée des enfants. Montrer aux patients ou aux personnes qui les soignent la technique pour utiliser et pour jeter les seringues préremplies ou les stylos préremplis et mettez-les en garde contre toute réutilisation de ces articles.

Pour en savoir davantage au sujet de KEVZARA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez entièrement la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#) et le site Web du fabricant à l'adresse, www.sanofigenzyme.ca, ou vous pouvez l'obtenir en téléphonant au 1-800-589-6215.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.
KEVZARA est une marque de commerce de Sanofi Biotechnology.

Dernière révision : 14 février 2018

MODE D'EMPLOI

KEVZARA[®]
(sarilumab)

Injectable, pour injection sous-cutanée
Seringue préremplie à usage unique

Renseignements importants

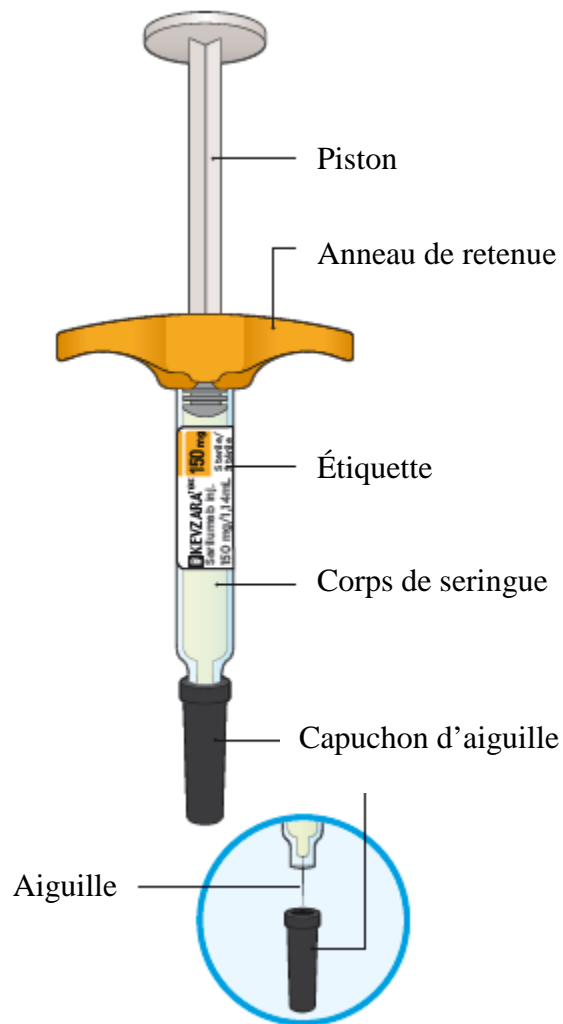
Ce dispositif est une seringue préremplie à usage unique (appelée « seringue » dans les instructions suivantes). La seringue contient la solution de KEVZARA à injecter sous la peau (injection sous-cutanée) une fois toutes les deux semaines.

Demandez à votre professionnel de la santé de vous montrer comment utiliser correctement la seringue avant de procéder à votre première injection.

À faire	À ne pas faire
<ul style="list-style-type: none">✓ Lisez attentivement le mode d'emploi avant d'utiliser la seringue.✓ Gardez les seringues non utilisées dans la boîte d'origine et conservez-les au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F).✓ En voyage, gardez la boîte dans un sac à isolation thermique avec un bloc réfrigérant.✓ Laissez la seringue se réchauffer à la température ambiante pendant au moins 30 minutes avant de l'utiliser.✓ Utilisez la seringue dans les 14 jours après l'avoir retirée du réfrigérateur ou du sac à isolation thermique.✓ Gardez les seringues hors de la portée des enfants.	<ul style="list-style-type: none">✗ N'utilisez pas la seringue si elle est endommagée, s'il n'y a pas de capuchon ou si le capuchon n'est pas fixé.✗ Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.✗ Ne touchez pas à l'aiguille.✗ Ne réutilisez pas le capuchon et ne tentez pas de le remettre sur la seringue.✗ Ne faites pas congeler ni chauffer la seringue.✗ Évitez d'exposer la seringue à la lumière directe du soleil.✗ N'injectez pas le médicament à travers les vêtements.

Gardez ces instructions à titre de référence.

Si vous avez d'autres questions, posez-les à votre professionnel de la santé ou téléphonez au 1-800-589-6215.



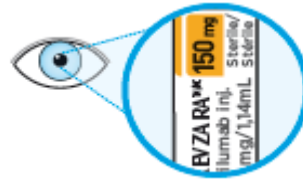
Étape A : Préparation de l'injection

1. Disposez tout le matériel dont vous aurez besoin sur une surface de travail plane et propre.

- Vous aurez besoin d'une lingette imbibée d'alcool, d'un tampon d'ouate ou d'une gaze et d'un contenant à l'épreuve des perforations.
- Retirez une seringue de l'emballage en la tenant par le milieu. Gardez les seringues restantes dans leur boîte au réfrigérateur.

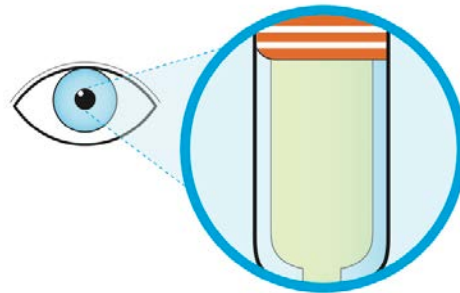
2. Inspectez l'étiquette.

- Vérifiez que vous avez le bon médicament et la bonne dose.
- Vérifiez la date de péremption (EXP).
- ✗ **N'utilisez pas** la seringue si la date est passée.



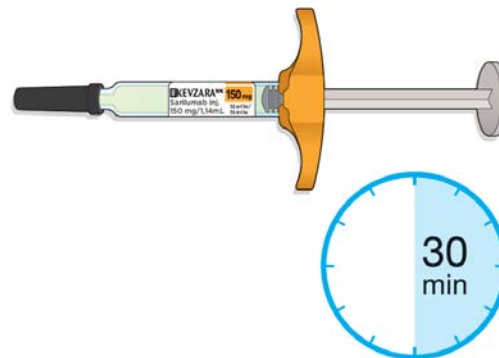
3. Inspectez le médicament.

- Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle.
- Il serait normal d'observer une bulle d'air.
- ✗ **Ne procédez pas** à l'injection si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient des particules.



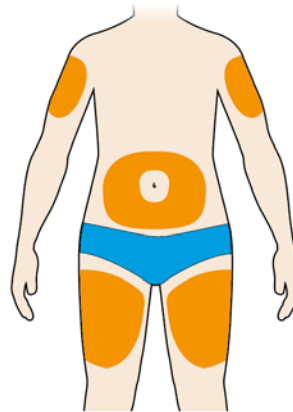
4. Déposez la seringue sur une surface plane et laissez-la se réchauffer à la température ambiante pendant au moins 30 minutes.

- L'injection pourrait causer moins d'inconfort si la seringue est à la température ambiante.
- ✗ **N'utilisez pas** la seringue si elle a été oubliée hors du réfrigérateur pendant plus de 14 jours.
- ✗ **Ne faites pas** chauffer la seringue; laissez-la se réchauffer d'elle-même.



5. Sélectionnez le site d'injection.

- Vous pouvez injecter le médicament dans la cuisse ou le ventre (abdomen) – sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) autour du nombril (ombilic). Si quelqu'un d'autre procède à l'injection, le haut du bras peut aussi être utilisé.
- Changez de site d'injection à chaque utilisation de KEVZARA.
- ✗ **N'injectez pas** le médicament en un site où la peau est sensible ou lésée ou comporte des ecchymoses ou des cicatrices.



● Sites d'injection

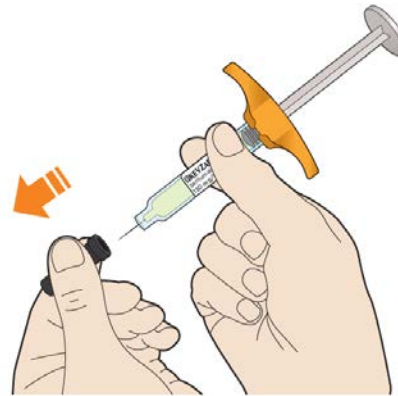
6. Préparez le site d'injection.

- Lavez-vous les mains.
- Nettoyez la peau avec une lingette imbibée d'alcool.
- ✗ **Ne retouchez pas** au site d'injection avant l'injection.

Étape B : Effectuez l'injection – passez à l'étape B uniquement après avoir terminé l'étape A (« Préparation de l'injection »)

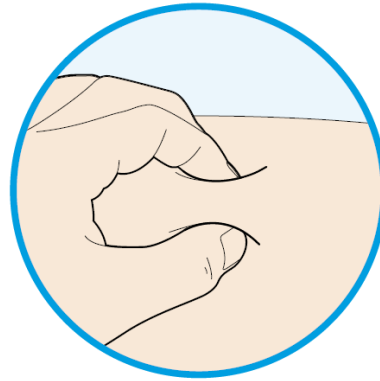
1. Retirez le capuchon de l'aiguille.

- Tenez la seringue par le milieu en orientant l'aiguille à l'opposé de votre corps.
- Gardez la main à distance du piston.
- ✗ **Ne tentez pas** d'éliminer les bulles d'air dans la seringue.
- ✗ **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.
- ✗ **Ne remettez pas** le capuchon de l'aiguille en place.

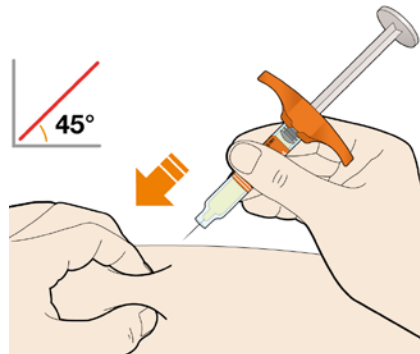


2. Pincez la peau.

- Pincez la peau entre le pouce et l'index au site d'injection.

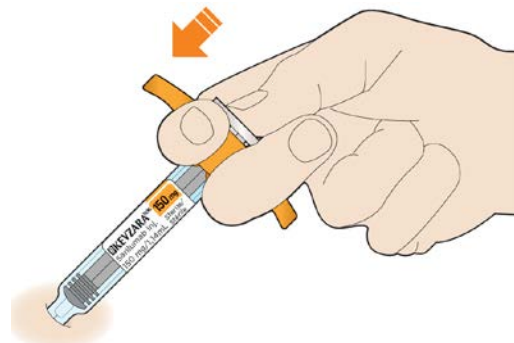


3. Insérez l'aiguille dans le pli de peau à un angle d'environ 45°.



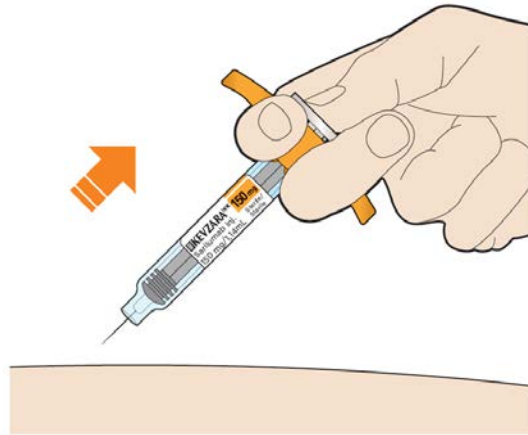
4. Enfoncez le piston.

- Enfoncez lentement le piston aussi loin que possible pour vider la seringue.



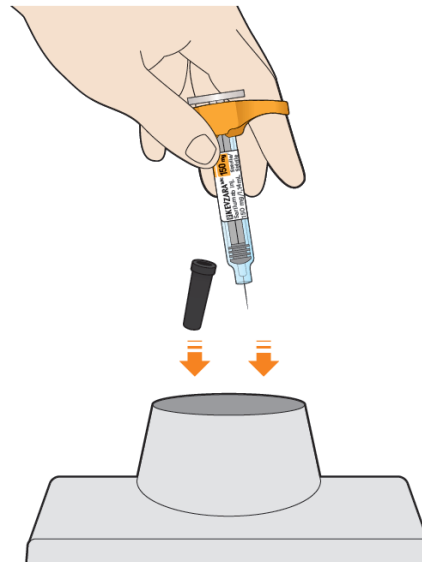
5. Avant de retirer l'aiguille, assurez-vous que la seringue est bien vide.

- Retirez l'aiguille de la peau au même angle que lors de son insertion.
- Si du sang apparaît, apposez un tampon d'ouate ou de gaze sur le site d'injection.
- ✗ **Ne frottez pas** la peau après l'injection.



6. Placez la seringue utilisée et le capuchon dans un contenant à l'épreuve des perforations.

- Conservez toujours ce contenant hors de la portée des enfants.
- ✗ **Ne remettez pas** le capuchon de l'aiguille en place.
- ✗ **Ne jetez pas** la seringue utilisée aux ordures ménagères.



KEVZARA[®] est une marque de commerce de Sanofi Biotechnology.
©2017 sanofi-aventis Canada Inc.

Date de publication : 14 février 2018

MODE D'EMPLOI

KEVZARA[®]
(sarilumab)

Injectable, pour injection sous-cutanée
Stylo prérempli à dose unique

Renseignements importants

Ce dispositif est un stylo prérempli à dose unique (appelé « stylo » dans ce mode d'emploi). Il contient de Kevzara pour injection sous la peau (injection sous-cutanée) une fois toutes les deux semaines.

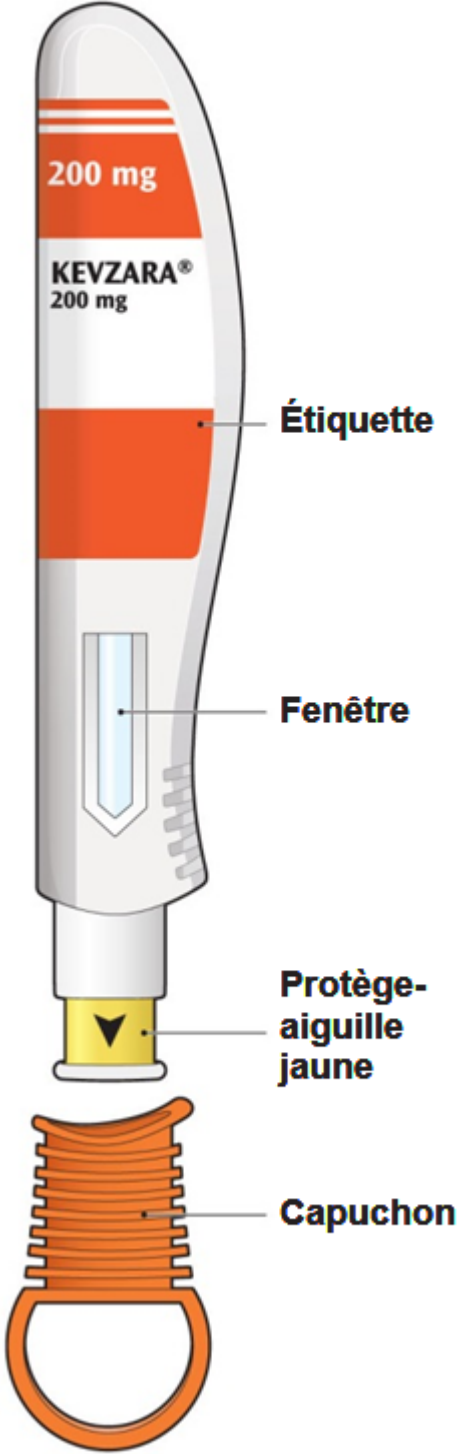
Demandez à votre professionnel de la santé de vous montrer comment utiliser correctement le stylo avant de procéder vous-même à l'injection pour la première fois.

À faire	À ne pas faire
<ul style="list-style-type: none">✓ Lire toutes les instructions attentivement avant d'utiliser un stylo.✓ Conserver les stylos non utilisés dans la boîte d'origine et au réfrigérateur à une température allant de 2 °C à 8 °C.✓ Conserver la boîte dans le sac à isolation thermique accompagné d'un bloc réfrigérant lors du transport.✓ Laisser le stylo se réchauffer à température ambiante au moins 60 minutes avant de l'utiliser.✓ Utiliser le stylo dans les 14 jours après l'avoir sorti du réfrigérateur ou du sac à isolation thermique.✓ Conserver le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.	<ul style="list-style-type: none">✗ Ne pas utiliser le stylo s'il est endommagé ou si le capuchon est manquant ou détaché.✗ Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt à procéder à l'injection.✗ Ne pas toucher ou appuyer sur le protège-aiguille jaune avec vos doigts.✗ Ne pas essayer de remettre le capuchon sur un stylo.✗ Ne pas réutiliser le stylo.✗ Ne pas congeler ou chauffer le stylo.✗ Une fois sorti du réfrigérateur, ne pas conserver le stylo à une température supérieure à 25°C✗ Ne pas exposer pas le stylo à la lumière directe du soleil.✗ Ne pas injecter à travers vos vêtements.

Conservez ce feuillet pour usage ultérieur.

Si vous avez des questions, veuillez les poser à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) ou composez le numéro de sanofi apparaissant dans la notice.

Les composants du stylo prérempli Kevzara sont présentés dans le schéma ci-dessous.



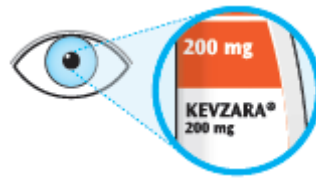
Étape A : Préparation de l'injection

1. Préparez tout le matériel dont vous aurez besoin sur une surface de travail plane et propre.

- Vous aurez besoin d'un tampon imbibé d'alcool, d'un tampon d'ouate ou de gaze et d'un contenant non perforable.
- Sortez un stylo de l'emballage en tenant le milieu du corps du stylo. Conservez le reste des stylos dans la boîte au réfrigérateur.

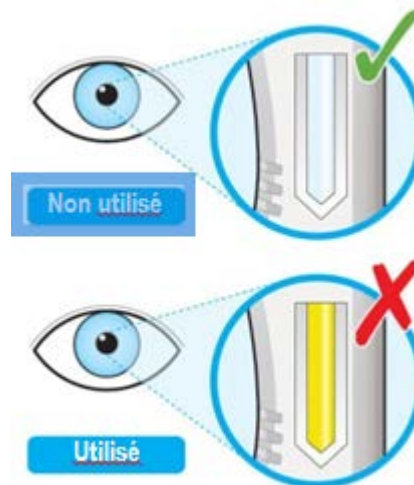
2. Consultez l'étiquette.

- Assurez-vous que vous avez le bon médicament et la bonne dose.
 - Vérifiez la date de péremption (EXP), indiquée sur le côté des stylos.
- X** Ne pas utiliser le stylo si la date est dépassée.



3. Regardez la fenêtre.

- Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore à jaune pâle.
 - Vous pourriez voir une bulle d'air, c'est normal.
- X** **Ne pas** injecter si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient des particules.
- X** **Ne pas** utiliser si la fenêtre est jaune opaque.



4. Placez le stylo sur une surface plane et laissez-le se réchauffer à température ambiante au moins 60 minutes.



- L'utilisation du stylo à température ambiante peut rendre l'injection plus agréable.
- ✗ **Ne pas** utiliser le stylo s'il a été laissé hors du réfrigérateur pendant plus de 14 jours.
- ✗ **Ne pas** chauffer le stylo ; laissez-le se réchauffer sans aide.
- ✗ **Ne pas** exposer le stylo à la lumière directe du soleil.



5. Sélectionnez le site d'injection.

- Vous pouvez effectuer l'injection dans votre cuisse ou votre ventre (abdomen), mais non dans la zone de 5 cm entourant le nombril. Si une autre personne vous administre l'injection, vous pouvez aussi utiliser la partie externe du haut de votre bras.
- Changez le site d'injection chaque fois que vous effectuez une injection.
- ✗ **Ne pas** injecter dans la peau sensible, endommagée ou qui présente des bleus ou des cicatrices.



● **Sites d'injection**

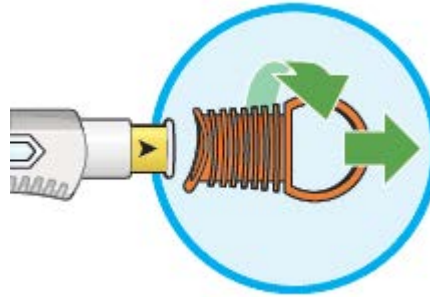
6. Préparez le site d'injection.

- Lavez-vous les mains.
- Nettoyez la peau avec le tampon imbibé d'alcool.
- ✗ **Ne pas** toucher à nouveau le site d'injection avant l'injection.

Étape B : Effectuer l'injection – Effectuez l'étape B seulement après avoir effectué l'étape A « Préparer une injection »

1. Dévissez ou retirez le capuchon orange.

- X** Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt à procéder à l'injection.
- X** Ne pas toucher ou appuyer sur le protège-aiguille jaune avec vos doigts.
- X** Ne pas remettre le capuchon en place.



2. Placez le protège-aiguille jaune contre votre peau à un angle d'environ 90°.

- Assurez-vous de voir la fenêtre.



3. Appuyez et maintenez fermement le stylo contre votre peau.

- Vous entendrez un « clic » quand l'injection commencera.



4. Continuez à maintenir fermement le stylo contre votre peau.

- La fenêtre commencera à devenir jaune.
- L'injection peut prendre jusqu'à 15 secondes.



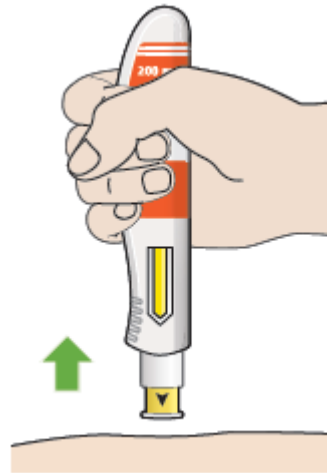
5. Vous entendrez un deuxième clic. Assurez-vous que toute la fenêtre est devenue jaune avant de retirer le stylo.

- Si vous n'entendez pas le deuxième clic, vous devez tout de même vérifier la fenêtre pour voir si elle est entièrement devenue jaune.
- ✗ Si la fenêtre ne devient pas entièrement jaune, ne vous donnez pas une deuxième dose sans avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé.



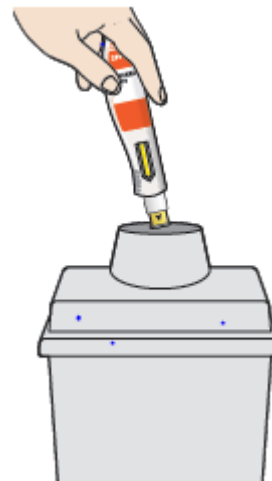
6. Retirez le stylo de votre peau.

- Si vous voyez du sang, appuyez un tampon d'ouate ou de gaze sur le site.
- ✗ **Ne pas** frotter votre peau après l'injection.



7. Jetez le stylo utilisé et le capuchon dans un contenant non perforable.

- Jetez le stylo utilisé et le capuchon dans un contenant non perforable immédiatement après usage.
- Conservez toujours le contenant hors de la vue et de la portée des enfants.
- ✗ **Ne pas** remettre le capuchon.
- ✗ **Ne pas** jeter les stylos utilisés dans les déchets ménagers.
- ✗ **Ne pas** recycler votre contenant non perforable usagé.
- ✗ **Ne pas** jeter votre contenant non perforable usagé dans les déchets ménagers, sauf si les directives locales vous autorisent à le faire. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) comment jeter le contenant.



KEVZARA[®] est une marque de commerce de Sanofi Biotechnology.

©2017 sanofi-aventis Canada Inc.

Date de publication : 14 février 2018