

MENTIONS LEGALES
KEVZARA, solution injectable en seringue préremplie et stylo prérempli
sarilumab



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :

Kevzara 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
Kevzara 150 mg, solution injectable en stylo prérempli
Kevzara 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
Kevzara 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Solution injectable 150 mg

Chaque seringue préremplie unidose contient 150 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (131,6 mg/ml).

Chaque stylo prérempli unidose contient 150 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (131,6 mg/ml).

Solution injectable 200 mg

Chaque seringue préremplie unidose contient 200 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (175 mg/ml).

Chaque stylo prérempli unidose contient 200 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (175 mg/ml).

Le sarilumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables

FORME PHARMACEUTIQUE :

Solution injectable

Solution stérile transparente, incolore à jaune pâle, de pH environ 6,0.

DONNEES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques

Kevzara est indiqué en association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Kevzara peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR. Les patients traités par Kevzara doivent recevoir la carte patient.

Posologie

La posologie recommandée de Kevzara est de 200 mg toutes les 2 semaines, administrée en injection sous-cutanée.

En cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques, une réduction de la posologie de 200 mg toutes les 2 semaines à 150 mg toutes les 2 semaines est recommandée.

Modification de la posologie :

Le traitement par Kevzara doit être interrompu chez les patients qui développent une infection grave et ce jusqu'à ce que cette infection soit contrôlée.

L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles bas, c'est-à-dire un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à 2 000/mm³.

L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mm³.

Modifications de la posologie recommandées en cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables ») :

Nombre absolu de neutrophiles bas (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »)	
Paramètre biologique (cellules/mm³)	Recommandation
NAN supérieur à 1000	Conserver la posologie de Kevzara existante.
NAN entre 500 et 1 000	Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit > 1 000/mm ³ . Le traitement par Kevzara peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
NAN inférieure à 500	Arrêter le traitement par Kevzara.

Nombre de plaquettes bas	
Paramètre biologique (cellules x 10³/mm³)	Recommandation
Entre 50 et 100	Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit > 100 x 10 ³ /mm ³ . Le traitement par Kevzara peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
Inférieure à 50	Après confirmation par des examens répétés, arrêter le traitement par Kevzara.

Anomalies des enzymes hépatiques	
Paramètre biologique	Recommandation
ALAT > 1 x et ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN)	Envisager une modification de la posologie des DMARDs associés en fonction de l'état clinique.
ALAT > 3 x et ≤ 5 x LSN	Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit < 3 x LSN. Le traitement par Kevzara peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
ALAT > 5 x LSN	Arrêter le traitement par Kevzara.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une injection de Kevzara, si l'oubli est constaté dans les 3 jours, l'injection doit être réalisée immédiatement. L'injection suivante devra être réalisée à la date initialement prévue.

Si l'oubli est de 4 jours ou plus, l'injection devra être réalisée à la date prévue de l'injection suivante sans doubler la dose.

Populations spéciales

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Kevzara n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Insuffisance hépatique :

La sécurité et l'efficacité de Kevzara n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique, y compris chez les patients présentant une sérologie positive au virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC) (voir rubrique « Mises en garde spéciale et précautions d'emploi »).

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique « Mises en garde spéciale et précautions d'emploi »).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Kevzara chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Utilisation par voie sous-cutanée.

L'intégralité du contenu (1,14 ml) de la seringue préremplie ou du stylo prérempli doit être administrée par injection sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés à chaque injection. Ne pas injecter Kevzara dans une peau sensible, lésée, présentant des ecchymoses ou des cicatrices.

L'injection de Kevzara peut être effectuée par le patient lui-même ou par un aidant si le professionnel de santé considère cela approprié. Une formation appropriée à la préparation et à l'administration de Kevzara doit être dispensée aux patients et/ou aux aidants avant utilisation.

Pour plus d'informations sur l'administration de ce médicament, voir la rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la liste des excipients. Infections sévères actives (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité de Kevzara

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial du produit administré et le N° de lot doivent être clairement consignés.

Infections graves

Pendant le traitement par Kevzara, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Effets indésirables »). La prudence s'impose en cas de traitement de patients âgés en raison de l'incidence plus élevée des infections dans cette population.

Ne pas administrer Kevzara aux patients ayant une infection active, y compris une infection locale. Le traitement par Kevzara ne doit être instauré qu'après évaluation des risques et des bénéfices chez les patients ayant:

- Infection chronique ou récidivante
- Antécédent d'infections graves ou opportunistes
- Infection à VIH
- Pathologies sous-jacentes à risque d'infection
- Antécédent d'exposition à la tuberculose
- Séjour ou voyage dans des zones endémiques de tuberculose ou d'infections fongiques

Le traitement par Kevzara doit être interrompu si le patient développe une infection grave ou une infection opportuniste.

Si le patient développe une infection pendant le traitement par Kevzara, il doit avoir immédiatement un bilan diagnostique complet et approprié pour un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être instauré et le patient doit être étroitement surveillé.

Des infections graves et parfois fatales dues à des bactéries, des mycobactéries, des pathogènes fongiques, des virus ou d'autres pathogènes opportunistes ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont Kevzara pour traiter une polyarthrite rhumatoïde (PR). Parmi les infections graves les plus fréquemment observées avec Kevzara figurent les infections pulmonaires et la cellulite (voir rubrique « Effets indésirables »). Parmi les infections opportunistes rapportées avec Kevzara figurent la tuberculose, la candidose et la pneumocystose. Dans des cas isolés, des patients ont eu des infections disséminées plutôt que localisées. Ils étaient souvent sous immunosuppresseurs comme le MTX ou les corticostéroïdes qui, en plus de leur PR, sont susceptibles de les prédisposer à des infections.

Tuberculose

Avant tout traitement par Kevzara, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des facteurs de risque de la tuberculose et d'un dépistage d'infection latente.

Les patients ayant une tuberculose latente ou active doivent recevoir un traitement antituberculeux classique avant l'instauration du traitement par Kevzara. Envisager un traitement antituberculeux avant l'instauration du traitement par Kevzara chez les patients ayant un antécédent de tuberculose latente ou active et dont on ne peut garantir qu'ils aient été traités de manière appropriée, et chez les patients dont le test de dépistage est négatif mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose. Pour le traitement antituberculeux, il peut être approprié de consulter un spécialiste.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de la tuberculose, y compris les patients dont le test de dépistage était négatif avant l'instauration du traitement.

Réactivation virale

Des cas de réactivation virale ont été rapportés avec les biothérapies immunosuppressives. Des cas de zona ont été observés au cours des études cliniques du Kevzara. Aucun cas de réactivation de l'hépatite B n'a été rapporté dans les études cliniques ; cependant les patients à risque d'une réactivation étaient exclus de la population de ces études.

Paramètres biologiques

Nombre de neutrophiles

Le traitement par Kevzara a été associé à une augmentation de l'incidence de la baisse du nombre absolu de neutrophiles (NAN). Cette diminution du NAN n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des infections, y compris des infections graves.

- L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients ayant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000/mm³. Si le NAN devient inférieur à 500/mm³, arrêter le traitement par Kevzara.

- Surveiller le nombre de neutrophiles dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis en fonction de l'évaluation clinique. Pour les modifications de posologie recommandées en fonction des valeurs du NAN, voir rubrique « Posologie et mode d'administration ».
- Pour envisager une modification de la posologie et compte tenu de la cinétique du NAN, le résultat à considérer est celui réalisé à la fin de l'intervalle entre 2 doses successives (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Nombre de plaquettes

Le traitement par Kevzara a été associé à une diminution du nombre de plaquettes au cours des études cliniques. La diminution du nombre de plaquettes n'a pas été associée à des événements hémorragiques (voir rubrique « Effets indésirables »).

- L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à $150 \times 10^3/\text{mm}^3$. Arrêter le traitement par Kevzara si le nombre de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
- Surveiller la numération plaquettaire dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis selon l'évaluation clinique. Pour les modifications de posologie recommandées en fonction de la numération plaquettaire, voir rubrique « Posologie et mode d'administration ».

Enzymes hépatiques

Le traitement par Kevzara a été associé à une augmentation de l'incidence des élévations des transaminases. Ces élévations ont été transitoires et n'ont entraîné aucune atteinte hépatique clinique au cours des études cliniques (voir rubrique « Effets indésirables »). Une augmentation de la fréquence et de l'amplitude de ces élévations a été observée lorsque des traitements potentiellement hépatotoxiques (p. ex. le MTX) étaient associés à Kevzara.

L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients ayant des transaminases élevées, c'est-à-dire un taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à $1,5 \times \text{LSN}$. En cas d'élévation du taux d'ALAT supérieure à $5 \times \text{LSN}$, le traitement par Kevzara doit être arrêté (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Surveiller les taux d'ALAT et d'ASAT dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis tous les 3 mois. Selon l'évaluation clinique, envisager d'autres tests de la fonction hépatique, notamment le dosage de la bilirubine. Pour les modifications de posologie recommandées en fonction de l'élévation des transaminases, voir rubrique « Posologie et mode d'administration ».

Anomalies lipidiques

Les paramètres lipidiques peuvent être diminués en cas d'inflammation chronique. Le traitement par Kevzara a été associé à des augmentations des paramètres lipidiques tels que le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et/ou les triglycérides (voir rubrique « Effets indésirables »).

Les paramètres lipidiques doivent être mesurés environ 4 à 8 semaines après l'instauration du traitement par Kevzara, puis tous les 6 mois environ.

Les patients doivent être suivis conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge de la dyslipidémie.

Perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés en association avec Kevzara chez des patients présentant ou non une diverticulite. La prudence s'impose dans l'utilisation de Kevzara chez les patients ayant un antécédent d'ulcération digestive ou de diverticulite. Les patients présentant des signes abdominaux d'apparition récente, tels qu'une douleur persistante associée à de la fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation (voir rubrique « effets indésirables »).

Affections malignes

Un traitement par immunosuppresseurs peut entraîner une augmentation du risque d'affections malignes. L'impact d'un traitement par Kevzara sur le développement d'affections malignes n'est pas connu ; cependant des cas d'affections malignes ont été rapportés au cours des études cliniques (voir rubrique « Effets indésirables »).

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés avec Kevzara (voir rubrique « Effets indésirables »). Les réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes ont été rash au site d'injection, rash et urticaire. Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de symptômes de réaction d'hypersensibilité. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction d'hypersensibilité survient, l'administration de Kevzara doit être immédiatement arrêtée. Kevzara ne doit pas être administré chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au sarilumab (voir rubrique « Contre-indications »).

Insuffisance hépatique

Le traitement par Kevzara n'est pas recommandé chez les patients ayant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Effets indésirables »).

Vaccinations

Ne pas administrer de vaccins vivants ou vaccins vivants atténués pendant le traitement par Kevzara, la sécurité clinique n'ayant pas été établie. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'une infection par des personnes ayant reçu un vaccin vivant à des patients traités par Kevzara. Avant de débiter le traitement par Kevzara, il est recommandé d'effectuer toutes les vaccinations nécessaires conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. L'intervalle à respecter entre une vaccination par un vaccin vivant et l'instauration du traitement par Kevzara doit être conforme aux recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Risque cardio-vasculaire

Les patients atteints de PR ont un risque accru de troubles cardio-vasculaires et leurs facteurs de risque (p. ex. hypertension artérielle, hyperlipidémie) doivent être pris en charge selon les recommandations habituelles.

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

L'association de MTX n'a pas modifié l'exposition au sarilumab sur la base des analyses des études pharmacocinétiques et au travers des différentes études. Il n'est pas attendu que l'exposition au MTX soit modifiée lorsqu'il est co-administré au sarilumab, bien qu'aucune donnée clinique n'ait été recueillie. Kevzara n'a pas été étudié en association avec les anti-JAK (Janus kinase) ou les DMARDs biologiques comme les anti-TNF.

Plusieurs études *in vitro* et un nombre limité d'études *in vivo* chez l'homme ont montré que les cytokines et les modulateurs des cytokines pouvaient influencer l'expression et l'activité d'enzymes spécifiques du cytochrome P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4). Ainsi, la pharmacocinétique des médicaments co-administrés métabolisés par ces enzymes peut être altérée. Des taux élevés d'interleukine-6 (IL-6) notamment chez les patients atteints de PR sont susceptibles de diminuer l'activité des CYP, et d'augmenter ainsi les concentrations de médicaments, comparé à des sujets sans PR. Le blocage de la voie de signalisation IL-6 par les inhibiteurs des IL-6R α comme le sarilumab est susceptible de supprimer l'effet inhibiteur de l'IL-6 et de rétablir l'activité des CYP, conduisant ainsi à une modification des concentrations de médicaments.

Cette modulation de l'effet de l'IL-6 par le sarilumab sur les enzymes CYP peut être cliniquement significative avec les médicaments à indice thérapeutique étroit métabolisés par le CYP pour lesquels la posologie est ajustée individuellement. À l'instauration ou à l'interruption du traitement par

Kevzara chez les patients traités par des médicaments métabolisés par le CYP, il convient de mettre en place une surveillance thérapeutique de l'effet (p. ex. pour la warfarine) ou de la concentration (p. ex. pour la théophylline) de ces médicaments et, au besoin, d'ajuster leur posologie individuelle.

Etant donné que Kevzara peut supprimer l'effet inhibiteur de l'IL-6 sur le CYP3A4, restaurant ainsi son activité, il en résulte une diminution de l'exposition et de l'activité des substrats du CYP3A4. La prudence s'impose chez les patients débutant un traitement par Kevzara associé à un traitement métabolisé par le CYP3A4 (p. ex. contraceptifs oraux ou statines) (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

L'interaction du sarilumab avec les médicaments métabolisés par d'autres CYP (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) n'a pas été étudiée.

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de sarilumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets directs ou indirects en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Kevzara ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente exige un traitement par sarilumab.

Allaitement

On ignore si sarilumab est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé systématiquement après ingestion. L'excrétion du sarilumab dans le lait maternel n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'animal (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Les IgG1 étant excrétées dans le lait maternel, il convient d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par sarilumab, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la patiente.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du sarilumab sur la fertilité chez les humains. Les études sur l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité du mâle ou de la femelle (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

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

Kevzara n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec Kevzara au cours des études cliniques ont été : neutropénies, augmentation des ALAT, érythème au site d'injection, infections des voies aériennes supérieures et infections des voies urinaires. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections (voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »).

Tableau des effets indésirables

La sécurité d'emploi de Kevzara associé aux DMARDs a été évaluée au travers des données de sept études cliniques, dont 2 études contrôlées versus placebo, incluant 2 887 patients (données de sécurité 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 fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). À l'intérieur de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Liste des Effets Indésirables*

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures
		Infection des voies urinaires
		Rhinopharyngite
		Herpès buccal
	Peu fréquent	Pneumonie
Cellulite		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie
	Fréquent	Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypercholestérolémie
		Hypertriglycéridémie
Affections gastro-intestinales	Rare	Perforation gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Transaminases augmentées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Érythème au site d'injection
		Prurit au site d'injection

*Les effets indésirables listés dans ce tableau ont été rapportés au cours des études cliniques contrôlées

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans la population contrôlée versus placebo, les taux d'infections ont été de 84,5 ; 81,0 et 75,1 événements pour 100 patients-années, dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD, respectivement. Les infections les plus fréquemment rapportées (5 à 7 % des patients) étaient des infections des voies aériennes supérieures, des infections des voies urinaires et des rhinopharyngites. Les taux d'infections graves ont été de 4,3 ; 3,0 et 3,1 événements pour 100 patients-années, dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD, respectivement.

Dans la population de sécurité long terme Kevzara + DMARD, les taux d'infections et d'infections graves ont été de 57,3 et 3,4 événements pour 100 patients-années, respectivement.

Les infections graves les plus fréquemment observées comprenaient la pneumonie et la cellulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Les taux globaux d'infections et d'infections graves dans la population recevant Kevzara en monothérapie ont été cohérents avec les taux obtenus dans la population Kevzara + DMARD.

Perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients présentant ou non une diverticulite. La plupart des patients ayant développé des perforations gastro-intestinales prenaient en

association des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticostéroïdes ou du méthotrexate. La contribution relative de ces médicaments pris en association avec Kevzara dans le développement de perforations gastro-intestinales n'est pas connue (voir rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Réactions d'hypersensibilité

Dans les études contrôlées versus placebo, la proportion de patients pour lesquels le traitement a été interrompu en raison de réactions d'hypersensibilité a été supérieure chez ceux traités par Kevzara (0,9 % dans le groupe 200 mg, 0,5 % dans le groupe 150 mg) par rapport à ceux recevant le placebo (0,2 %). Les taux d'interruptions en raison d'une hypersensibilité dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et celle recevant Kevzara en monothérapie ont été comparables à ceux de la population contrôlée versus placebo. Dans la population contrôlée versus placebo, des effets indésirables graves consistant en des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés chez 0,2 % des patients traités par Kevzara 200 mg toutes les 2 semaines + DMARD. Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe Kevzara 150 mg toutes les 2 semaines + DMARD.

Réactions au site d'injection

Dans les études contrôlées versus placebo, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 9,5 %, 8 % et 1,4 % des patients recevant Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg et le placebo, respectivement. Ces réactions au site d'injection (comprenant érythème et prurit) ont été de sévérité légère chez la majorité des patients. Chez deux patients sous Kevzara (0,2 %), le traitement a été interrompu en raison de réactions au site d'injection.

Anomalies des paramètres biologiques

Pour permettre une comparaison directe de la fréquence des anomalies des paramètres biologiques entre le groupe recevant le placebo et celui recevant le traitement actif, les données utilisées ont été celles des semaines 0 à 12, période qui a précédé la possibilité pour les patients de passer du placebo au Kevzara.

Nombre de neutrophiles

Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous d'une valeur de $1\ 000/\text{mm}^3$ ont été rapportées chez 6,4 % et 3,6 % des patients des groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARD. Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous d'une valeur de $500/\text{mm}^3$ ont été rapportées chez 0,8 % et 0,6 % des patients dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Chez les patients ayant une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN), une modification du schéma thérapeutique comme une interruption de Kevzara ou une diminution de la posologie a entraîné une augmentation ou une normalisation du NAN (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). La réduction du NAN n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des infections, y compris des infections graves.

Dans la population de sécurité long terme Kevzara + DMARD et celle recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur la numération des neutrophiles ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Nombre de plaquettes

Une diminution du nombre de plaquettes en dessous d'une valeur de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ a été rapportée chez 1,2 % et 0,6 % des patients dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARD.

Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur la numération plaquettaire ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo.

Aucun événement hémorragique n'a été associé aux diminutions du nombre de plaquettes.

Enzymes hépatiques

Les anomalies des enzymes hépatiques sont résumées dans le Tableau 2. Chez les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du schéma thérapeutique telle qu'une interruption de Kevzara ou une réduction de la posologie a entraîné une diminution ou une normalisation des enzymes hépatiques (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Ces élévations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi »).

Tableau 2 : Incidence des anomalies des enzymes hépatiques dans les études cliniques contrôlées

	Placebo + DMARD N = 661	Kevzara 150 mg + DMARD N = 660	Kevzara 200 mg + DMARD N = 661	Kevzara en monothérapie, toute dose N = 467
ASAT				
> 3 x LSN – 5 x LSN	0 %	1,2 %	1,1 %	1,1 %
> 5 x LSN	0 %	0,6 %	0,2 %	0 %
ALAT				
> 3 x LSN – 5 x LSN	0,6 %	3,2 %	2,4 %	1,9 %
> 5 x LSN	0 %	1,1 %	0,8 %	0,2 %

Lipides

Les paramètres lipidiques (LDL, HDL et triglycérides) ont été évalués initialement 4 semaines après l'instauration du traitement par Kevzara + DMARD dans la population contrôlée versus placebo. À la Semaine 4, le taux moyen de LDL montrait une augmentation de 14 mg/dl, le taux moyen de triglycérides, une augmentation de 23 mg/dl, et le taux moyen de HDL, une augmentation de 3 mg/dl. Après la Semaine 4, aucune nouvelle augmentation n'a été observée. Aucune différence significative n'a été relevée entre les doses.

Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur les paramètres lipidiques ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo.

Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, Kevzara possède un potentiel d'immunogénicité.

Dans la population contrôlée versus placebo, 4,0 %, 5,6 % et 2,0 % des patients traités par Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD respectivement, avaient eu des anticorps anti-médicament (*anti-drug antibody*, ADA). Des anticorps neutralisants (*neutralizing antibody*, NAb) ont été détectés chez 1,0 %, 1,6 % et 0,2 % des patients sous Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg et placebo, respectivement.

Dans la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations ont été comparables à celles faites dans la population Kevzara + DMARD.

La formation d'anticorps anti-sarilumab est susceptible de modifier la pharmacocinétique de Kevzara. Aucune corrélation n'a été observée entre la formation d'anticorps anti-sarilumab et une perte d'efficacité ou la survenue d'effets indésirables.

La détection d'une réponse immunitaire est très dépendante de la sensibilité et de la spécificité des méthodes de dosage utilisées et des conditions d'analyse. C'est pourquoi, comparer l'incidence des anticorps sur Kevzara avec l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres médicaments, peut induire en erreur.

Affections malignes

Dans la population contrôlée versus placebo, des affections malignes sont survenues avec une fréquence identique chez les patients recevant Kevzara + DMARD et chez ceux recevant placebo + DMARD (1,0 événement pour 100 patients-années).

Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, la fréquence de survenue des affections malignes a été cohérente avec celle observée dans la population contrôlée versus placebo (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et via le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr

Surdosage

Les données sur le surdosage par Kevzara sont limitées. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par Kevzara. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé, ses symptômes doivent être traités et les mesures nécessaires de soutien doivent être prises.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine.

Code ATC : L04AC14

Mécanisme d'action

Le sarilumab est un anticorps monoclonal humain (de sous-type IgG1) qui se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (*IL-6 receptors*, IL-6R α) et inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs de l'IL-6. Ce signal implique la glycoprotéine 130 (gp130), protéine ubiquitaire du signal de transduction, et STAT-3 (*Signal Transducer And Activator of Transcription-3*).

Dans des dosages effectués sur des cellules fonctionnelles humaines, le sarilumab a été capable de bloquer la voie de signalisation IL-6, mesuré par l'inhibition de STAT-3, seulement en présence d'IL-6.

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope qui stimule des réponses cellulaires diverses telles que prolifération, différenciation, survie et apoptose, et peut activer les hépatocytes qui libèrent des protéines de phase aiguë de l'inflammation telles que la protéine C réactive (CRP) et le sérum amyloïde A. Des taux élevés d'IL-6 ont été retrouvés dans le liquide synovial des patients atteints de PR et jouent un rôle important à la fois dans l'inflammation et dans la destruction articulaire caractéristiques de la PR. L'IL-6 est impliquée dans divers processus physiologiques comme la migration et l'activation des cellules T, B, monocytes et ostéoclastes, entraînant une inflammation systémique, une inflammation synoviale et une érosion osseuse chez les patients atteints de PR.

L'action sur la réduction de l'inflammation du sarilumab est associée à des modifications des paramètres biologiques comme une réduction du NAN et une élévation des lipides (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Effets pharmacodynamiques

Une réduction rapide des taux de CRP a été observée après administration d'une dose unique de sarilumab 200 mg et 150 mg par voie sous-cutanée (SC) chez les patients atteints de PR. Les taux se sont normalisés seulement 4 jours après l'instauration du traitement. Après administration d'une dose unique de sarilumab à des patients atteints de PR, le NAN a atteint son minimum 3 à 4 jours après administration, avant de revenir à la valeur d'inclusion (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi »). Le traitement par sarilumab a entraîné une réduction du fibrinogène et du sérum amyloïde A et une augmentation de l'hémoglobine et de l'albumine sérique.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de Kevzara ont été évaluées dans trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées, multicentriques (les études MOBILITY et TARGET étaient contrôlées versus placebo et l'étude MONARCH était contrôlée versus comparateur actif) menées chez des patients de plus de 18 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère diagnostiquée selon les critères de l'ACR (*American College of Rheumatology*). Les patients présentaient au moins 8 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées à l'inclusion.

Études contrôlées versus placebo

L'étude MOBILITY a évalué 1 197 patients atteints de PR ayant une réponse clinique inadéquate au MTX. Les patients ont reçu Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg ou un placebo toutes les 2 semaines, en association avec le MTX. Les critères d'évaluation principaux étaient le taux de réponse ACR20 à la Semaine 24, la variation du score HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) à la Semaine 16 par rapport à l'inclusion et la variation du score mTSS (score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde) à la Semaine 52 par rapport à l'inclusion.

L'étude TARGET a évalué 546 patients atteints de PR et ayant une réponse clinique inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF α . Les patients ont reçu Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg ou un placebo toutes les 2 semaines, en association avec des DMARDs conventionnels. Les critères d'évaluation principaux étaient le taux de réponse ACR20 à la Semaine 24 et la variation du score HAQ-DI à la Semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Réponse clinique

Les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 chez les patients traités par Kevzara + DMARD dans MOBILITY et TARGET sont présentés dans le Tableau 3. Dans ces deux études, les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à la Semaine 24 chez les patients traités par Kevzara 200 mg + DMARD ou Kevzara 150 mg + DMARD toutes les 2 semaines étaient supérieurs à ceux des patients recevant le placebo. Ces taux de réponse se sont maintenus pendant 3 ans dans une étude d'extension en ouvert.

Dans MOBILITY, le taux de patients ayant atteint une rémission à la Semaine 52, définie par un score DAS28-CRP < 2,6 (score d'activité de la maladie), a été supérieur chez les patients traités par Kevzara 200 mg ou 150 mg toutes les 2 semaines plus MTX par rapport au groupe placebo + MTX. Dans l'étude TARGET, les résultats obtenus à la Semaine 24 étaient similaires à ceux de l'étude MOBILITY obtenus à la Semaine 52 (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Réponse clinique aux Semaines 12, 24 et 52 dans les études contrôlées versus placebo MOBILITY et TARGET

	Pourcentage de patients					
	MOBILITY Patients ayant une réponse inadéquate au MTX			TARGET Patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF		
	Placebo + MTX N = 398	Kevzara 150 mg + MTX N = 400	Kevzara 200 mg + MTX N = 399	Placebo + DMARD conventionnels* N = 181	Kevzara 150 mg + DMARD conventionnels* N = 181	Kevzara 200 mg + DMARD conventionnels* N = 184
Semaine 12						
Rémission (DAS28-CRP < 2,6)	4,8 %	18,0 % ^{†††}	23,1 % ^{†††}	3,9 %	17,1 % ^{†††}	17,9 % ^{†††}
ACR20	34,7 %	54,0 % ^{†††}	64,9 % ^{†††}	37,6 %	54,1 % [†]	62,5 % ^{†††}
ACR50	12,3 %	26,5 % ^{†††}	36,3 % ^{†††}	13,3 %	30,4 % ^{†††}	33,2 % ^{†††}
ACR70	4,0 %	11,0 % ^{††}	17,5 % ^{†††}	2,2 %	13,8 % ^{†††}	14,7 % ^{†††}
Semaine 24						
Rémission (DAS28-CRP < 2,6)	10,1 %	27,8 % ^{†††}	34,1 % ^{†††}	7,2 %	24,9 % ^{†††}	28,8 % ^{†††}
ACR20 [‡]	33,4 %	58,0 % ^{†††}	66,4 % ^{†††}	33,7 %	55,8 % ^{†††}	60,9 % ^{†††}
ACR50	16,6 %	37,0 % ^{†††}	45,6 % ^{†††}	18,2 %	37,0 % ^{†††}	40,8 % ^{†††}
ACR70	7,3 %	19,8 % ^{†††}	24,8 % ^{†††}	7,2 %	19,9 % ^{††}	16,3 % [†]
Semaine 52						
Rémission (DAS28-CRP < 2,6)	8,5 %	31,0 % ^{†††}	34,1 % ^{†††}	NA [§]	NA [§]	NA [§]
ACR20	31,7 %	53,5 % ^{†††}	58,6 % ^{†††}	NA [§]	NA [§]	NA [§]
ACR50	18,1 %	40,0 % ^{†††}	42,9 % ^{†††}			
ACR70	9,0 %	24,8 %	26,8 %			
Réponse clinique majeure	3,0 %	12,8 % ^{†††}	14,8 % ^{†††}			

* Dans l'étude TARGET, les DMARDs conventionnels comprenaient MTX, sulfasalazine, léflunomide et hydroxychloroquine

[†] p < 0,01 pour la différence versus placebo

^{††} p < 0,001 pour la différence versus placebo

^{†††} p < 0,0001 pour la différence versus placebo

[‡] Critère d'évaluation principal

[§] NA = Non applicable, TARGET étant une étude sur 24 semaines

[¶] Réponse Clinique Majeure : ACR70 sur au moins 24 semaines consécutives pendant la période de 52 semaines

Dans les deux études MOBILITY et TARGET, les taux de réponse ACR20 ont été supérieurs à ceux du groupe placebo dès les 2 premières semaines et se sont maintenus pendant toute la durée des études (voir Figures 1 et 2).

Figure 1 : Réponse ACR20 par visite dans l'étude MOBILITY

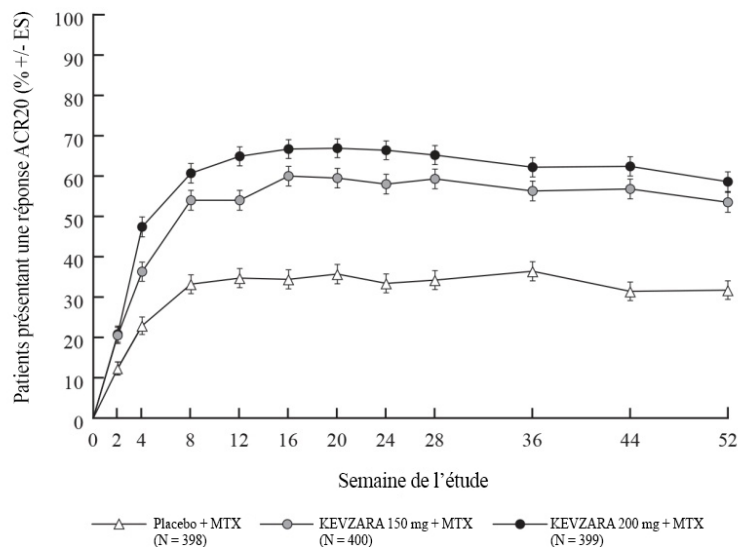
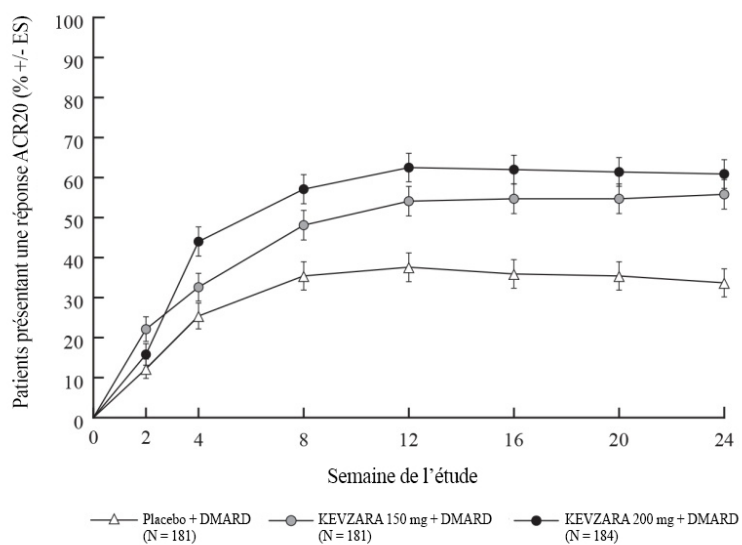


Figure 2 : Réponse ACR20 par visite dans l'étude TARGET



Les résultats des composants des critères de réponse ACR à la Semaine 24 dans les études MOBILITY et TARGET sont présentés dans le Tableau 4. Dans l'étude MOBILITY, les résultats obtenus à la Semaine 52 étaient similaires à ceux obtenus à la Semaine 24 dans l'étude TARGET.

Tableau 4 : Valeurs moyennes de la réduction par rapport à l'inclusion dans les composants du score ACR à la Semaine 24

Composant (min-max)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg 1x/ 2s* + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg 1x/ 2s* + MTX (N = 399)	Placebo + DMARD conven- tionnels (N = 181)	KEVZARA 150 mg 1x/ 2s* + DMA RD conven- tionnels (N = 181)	KEVZARA 200 mg 1x/ 2s* + DMA RD conven- tionnels (N = 184)
Articulations douloureuses (0-68)	-14,38	-19,25 ^{†††}	-19,00 ^{†††}	-17,18	-17,30 [†]	-20,58 ^{†††}
Articulations gonflées (0-66)	-8,70	-11,84 ^{†††}	-12,43 ^{†††}	-12,12	-13,04 ^{††}	-14,03 ^{†††}
EVA de la douleur [†] (0-100 mm)	-19,43	-30,75 ^{†††}	-34,35 ^{†††}	-27,65	-36,28 ^{††}	-39,60 ^{†††}
EVA globale par le médecin [‡] (0-100 mm)	-32,04	-40,69 ^{†††}	-42,65 ^{†††}	-39,44	-45,09 ^{†††}	-48,08 ^{†††}
EVA globale par le patient [‡] (0-100 mm)	-19,55	-30,41 ^{†††}	-35,07 ^{†††}	-28,06	-33,88 ^{††}	-37,36 ^{†††}
HAQ-DI (0-3)	-0,43	-0,62 ^{†††}	-0,64 ^{†††}	-0,52	-0,60 [†]	-0,69 ^{††}
CRP	-0,14	-13,63 ^{†††}	-18,04 ^{†††}	-5,21	-13,11 ^{†††}	-29,06 ^{†††}

* 1x/2s = toutes les 2 semaines

‡ Échelle visuelle analogique

† p < 0,01 pour la différence versus placebo

†† p < 0,001 pour la différence versus placebo

††† p < 0,0001 pour la différence versus placebo

Réponse radiographique

Dans MOBILITY, les dommages structuraux ont été évalués par radiographie et exprimés comme des variations du score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS) et de ses composants, du score d'érosion et du score de pincement articulaire à la Semaine 52. Des radiographies des mains et des pieds ont été réalisées à l'inclusion, à la Semaine 24 et à la Semaine 52 et évaluées indépendamment par au moins deux spécialistes, en aveugle du groupe de traitement et du numéro de visite.

Les variations du mTSS à la Semaine 24 et à la Semaine 52 ont été supérieures pour les deux doses de Kevzara + MTX versus placebo + MTX par rapport à l'inclusion (voir Tableau 5). Dans les groupes de traitement par le sarilumab, la progression du score d'érosion et la progression du score de pincement articulaire rapportées aux Semaines 24 et 52 ont été inférieures versus placebo.

Sur le plan radiographique, le traitement par Kevzara + MTX a été associé à une progression des dommages structuraux significativement inférieure versus placebo. À la Semaine 52, 55,6 % des patients recevant Kevzara 200 mg et 47,8 % des patients recevant Kevzara 150 mg ne présentaient aucune progression des dommages structuraux (définie comme une variation ≤ 0 du score TSS), versus 38,7 % des patients du groupe placebo.

Le traitement par Kevzara 200 mg + MTX et Kevzara 150 mg + MTX a inhibé la progression des dommages structuraux de 91 % et 68 %, respectivement, comparativement au groupe placebo + MTX à la Semaine 52.

L'efficacité du sarilumab en association avec des DMARDs sur l'inhibition de la progression des paramètres radiographiques évaluée en tant que co-critère principal d'évaluation à la Semaine 52 dans l'étude MOBILITY, s'est maintenue jusqu'à trois ans après le début du traitement.

Tableau 5 : Variation moyenne des paramètres radiographiques par rapport à l'inclusion à la Semaine 24 et à la Semaine 52 dans l'étude MOBILITY

	MOBILITY Patients ayant une réponse inadéquate au MTX		
	Placebo + MTX (N = 398)	Kevzara 150 mg 1x/2s* + MTX (N = 400)	Kevzara 200 mg 1x/2s* + MTX (N = 399)
Variation moyenne à la Semaine 24			
Score radiographique de Sharp modifié (mTSS)	1,22	0,54 [†]	0,13 ^{††}
Score d'érosion (0-280)	0,68	0,26 [†]	0,02 ^{††}
Score de pincement articulaire	0,54	0,28	0,12 [†]
Variation moyenne à la Semaine 52			
Score radiographique de Sharp modifié (mTSS)[‡]	2,78	0,90 ^{††}	0,25 ^{††}
Score d'érosion (0-280)	1,46	0,42 ^{††}	0,05 ^{††}
Score de pincement articulaire	1,32	0,47 [†]	0,20 ^{††}

* 1x/2s = toutes les 2 semaines

[†] p < 0,001

^{††} p < 0,0001

[‡] Critère d'évaluation principal

Réponse relative au score physique de qualité de vie

Dans MOBILITY et TARGET, le score physique de qualité de vie a été mesuré par le questionnaire HAQ-DI. Les patients recevant Kevzara 200 mg + DMARD ou Kevzara 150 mg + DMARD toutes les 2 semaines ont obtenu une amélioration supérieure du score physique de qualité de vie versus placebo à la Semaine 16 et à la Semaine 12 par rapport à l'inclusion dans les études MOBILITY et TARGET, respectivement.

L'étude MOBILITY a montré une amélioration significative du score physique de qualité de vie (HAQ-DI) à la Semaine 16 versus placebo (-0,58 ; -0,54 et -0,30 pour Kevzara 200 mg + MTX, Kevzara 150 mg + MTX et placebo + MTX toutes les 2 semaines, respectivement). L'étude TARGET a montré une amélioration significative des scores HAQ-DI à la Semaine 12 versus placebo (-0,49, -0,50 et -0,29 pour Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD toutes les 2 semaines, respectivement).

Dans MOBILITY, l'amélioration du score physique de qualité de vie (HAQ-DI) s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 (-0,75, -0,71 et -0,46 pour les groupes de traitement Kevzara 200 mg + MTX, Kevzara 150 mg + MTX et placebo + MTX, respectivement).

À la semaine 52, l'amélioration du HAQ-DI a été cliniquement pertinente (variation ≥ 0,3 unité par rapport à l'inclusion) chez les patients traités par Kevzara + MTX (47,6 % dans le groupe de traitement à 200 mg et 47,0 % dans le groupe de traitement à 150 mg) versus 26,1 % dans le groupe placebo + MTX.

Critères d'évaluation rapportés par les patients (PRO)

L'état de santé général a été évalué par le questionnaire SF-36 (*Short Form health survey*). Dans MOBILITY et TARGET, les patients recevant Kevzara 200 mg + DMARD toutes les 2 semaines ou Kevzara 150 mg + DMARD toutes les 2 semaines ont montré une amélioration de la composante physique (PCS) par rapport à l'inclusion supérieure à celle du groupe placebo + DMARD, et n'ont montré aucune modification de la composante mentale (MCS) à la semaine 24. Les patients recevant Kevzara 200 mg + DMARD ont rapporté une amélioration supérieure à celle rapportée dans le groupe placebo dans les domaines suivants : *Capacités physiques, Atteinte physique, Douleur corporelle, Perception de Santé générale, Vitalité, Sociabilité et Santé mentale*.

La fatigue a été évaluée au moyen du questionnaire FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Dans MOBILITY et TARGET, les patients recevant 200 mg de sarilumab + DMARD toutes les 2 semaines ou 150 mg de sarilumab + DMARD toutes les 2 semaines ont montré une amélioration par rapport à l'inclusion supérieure à celle du groupe placebo + DMARD.

Étude contrôlée versus comparateur actif

MONARCH, une étude de 24 semaines randomisée, en double aveugle, double placebo, avait pour objectif de comparer Kevzara 200 mg en monothérapie avec l'adalimumab 40 mg en monothérapie par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines chez 369 patients atteints de PR active modérée à sévère et ne pouvant recevoir un traitement par MTX en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate au MTX.

Kevzara 200 mg a été supérieur à l'adalimumab 40 mg sur la réduction de l'activité de la maladie et sur l'amélioration des capacités physiques, avec un nombre supérieur de patients atteignant une rémission clinique sur 24 semaines (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude MONARCH

	Adalimumab 40 mg 1x/2s* (N = 185)	Kevzara 200 mg 1x/2s (N = 184)
DAS28-VS (critère d'évaluation principal) p versus adalimumab	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) < 0,0001
Rémission selon le score DAS28-VS (< 2,6), n (%) p versus adalimumab	13 (7,0%)	49 (26,6%) < 0,0001
Réponse ACR20, n (%) p versus adalimumab	108 (58,4%)	132 (71,7%) 0,0074
Réponse ACR50, n (%) p versus adalimumab	55 (29,7%)	84 (45,7%) 0,0017
Réponse ACR70, n (%) p versus adalimumab	22 (11,9%)	43 (23,4%) 0,0036
HAQ-DI p versus adalimumab	-0,43 (0,045)	-0,61 (0,045) 0,0037

* Y compris des patients pour lesquels la fréquence des doses d'adalimumab 40 mg a été augmentée à 1 fois par semaine en raison d'une réponse inadéquate.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kevzara (sarilumab) dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une arthrite chronique idiopathique (dont la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite psoriasique et l'arthrite chronique juvénile idiopathique) (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du sarilumab a été étudiée chez 2 186 patients atteints de PR et traités par sarilumab, dont 751 patients traités par une dose de 150 mg et 891 patients traités par une dose de 200 mg, par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. Le t_{max} médian observé a été de 2 à 4 jours.

Absorption

La biodisponibilité absolue de sarilumab après injection SC a été estimée à 80 % dans la population de pharmacocinétique. Le t_{max} médian après une injection unique en sous-cutanée a été observé en 2 à 4 jours. Après plusieurs doses de 150 à 200 mg toutes les 2 semaines, l'état d'équilibre a été atteint en 12 à 16 semaines, avec une accumulation de 2 à 3 fois supérieure comparé à l'exposition en cas de dose unique.

En ce qui concerne le schéma posologique à 150 mg toutes les 2 semaines, la moyenne estimée (\pm déviation standard, DS) de l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre, la C_{min} et la C_{max} du sarilumab ont été de 210 ± 115 mg.j/l, $6,95 \pm 7,60$ mg/l et $20,4 \pm 8,27$ mg/l, respectivement.

En ce qui concerne le schéma posologique à 200 mg toutes les 2 semaines, la moyenne estimée (\pm DS) de l'ASC à l'état d'équilibre, la C_{min} et la C_{max} du sarilumab ont été de 396 ± 194 mg.j/l, $16,7 \pm 13,5$ mg/l et $35,4 \pm 13,9$ mg/l, respectivement.

Dans une étude d'utilisation, l'exposition au sarilumab après 200 mg toutes les 2 semaines a été légèrement supérieure (C_{max} +24-34%, $ASC_{(0-2s)}$) avec l'utilisation d'un stylo pré-rempli qu'avec une seringue préremplie.

Distribution

Chez les patients atteints de PR, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre était de 8,3 l.

Biotransformation

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

Élimination

Le sarilumab est éliminé par les voies métaboliques parallèles linéaires et non linéaires. Aux concentrations élevées, l'élimination se fait principalement par la voie protéolytique non saturable linéaire, tandis qu'à des concentrations plus faibles, elle se fait principalement par la voie médiée par le mode de saturation non linéaire. Ces voies parallèles d'élimination entraînent une demi-vie initiale de 8 à 10 jours et à l'équilibre une demi-vie effective estimée de 21 jours.

Après la dernière dose de 150 mg et 200 mg de sarilumab d'une série mesurée à l'état d'équilibre, les temps médians pour obtenir une concentration non détectable ont été de 30 et 49 jours, respectivement.

Les anticorps monoclonaux ne sont ni éliminés par la voie rénale ni par la voie hépatique.

Linéarité/non-linéarité

Une exposition en proportion plus importante que celle attendue sur le plan pharmacocinétique a été observée chez les patients atteints de PR. À l'état d'équilibre, l'exposition pendant l'intervalle entre deux doses, mesurée par l'ASC, a été multipliée par 2 quand administré toutes les 2 semaines avec une augmentation d'un facteur de 1,33 entre la dose 150 mg et la dose 200 mg.

Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP450

La simvastatine est un médicament métabolisé par le CYP3A4 et l'OATP1B1. Chez 17 patients atteints de PR, une semaine après une administration unique par voie sous-cutanée de 200 mg de sarilumab, l'exposition de la simvastatine et de la simvastatine acide était réduite de 45 % et 36 %

respectivement (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Populations spéciales

Âge, sexe, origine ethnique et poids corporel

Des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients adultes atteints de PR (patients âgés de 18 à 88 ans dont 14 % de plus de 65 ans) ont montré que l'âge, le sexe et la race n'avaient pas d'incidence significative sur la pharmacocinétique du sarilumab.

Il a été montré que le poids corporel a une incidence sur la pharmacocinétique du sarilumab. Les posologies de 150 et 200 mg ont montré une efficacité chez les patients ayant un poids élevé (> 100 kg), avec toutefois un bénéfice thérapeutique avec la posologie de 200 mg.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été conduite sur l'effet d'une atteinte de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du sarilumab. Une atteinte de la fonction rénale légère à modérée n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique du sarilumab. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Les patients ayant une atteinte de la fonction rénale sévère n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été conduite sur l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du sarilumab (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, les études d'évaluation du risque carcinogène et les études de toxicité de la reproduction et du développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude à long terme n'a été conduite sur l'animal pour établir le potentiel carcinogène du sarilumab. Les éléments de preuve relatifs à l'inhibition des IL-6R α suggèrent principalement des effets anti-tumoraux médiés par des mécanismes multiples impliquant essentiellement une inhibition du STAT-3. Des études *in vitro* et *in vivo* sur le sarilumab avec des lignées de cellules tumorales humaines ont montré une inhibition de l'activation du STAT-3 et une inhibition de la croissance tumorale dans des modèles animaux de greffe de tumeur humaine.

Des études de fertilité conduites sur des souris mâles et femelles avec un anticorps de substitution murin contre l'IL-6R α de la souris n'ont montré aucune altération de la fertilité.

Dans une étude de toxicité avancée sur le développement pré- et postnatal, des guenons *Cynomolgus* gravides ont reçu une dose de sarilumab une fois par semaine par voie intraveineuse du début de la gestation à la naissance naturelle (environ 21 semaines). L'exposition maternelle, qui s'élevait jusqu'à environ 83 fois l'exposition humaine, révélée par l'ASC après des injections sous-cutanées à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines, n'a eu aucun effet sur la mère, l'embryon ou le fœtus. Le sarilumab n'a eu aucun effet sur le maintien de la grossesse ni sur les nouveau-nés, tels qu'évalués jusqu'à 1 mois après la naissance sur le plan du poids corporel, des paramètres de développement fonctionnel ou morphologique (y compris des mesures du squelette), de l'immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique et des observations microscopiques. Le sarilumab a été détecté dans le sérum chez les nouveau-nés jusqu'à 1 mois. L'excrétion du sarilumab dans le lait des guenons *Cynomolgus* n'a pas été étudiée.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

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

Durée de conservation

36 mois.

Une fois sorti du réfrigérateur, Kevzara doit être administré sous 14 jours et doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

La seringue préremplie/le stylo prérempli doit être conservé(e) dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Toutes les présentations contiennent 1,14 ml de solution dans une seringue préremplie (verre de type 1) munie d'une aiguille fixe en acier inoxydable et d'un bouchon de piston en élastomère.

Seringue préremplie 150 mg :

La seringue préremplie à usage unique est munie d'un protège-aiguille en élastomère styrène-butadiène, d'une tige de piston blanche en polystyrène et d'une collerette orange clair en polypropylène.

Seringue préremplie 200 mg :

La seringue préremplie à usage unique est munie d'un protège-aiguille en élastomère styrène-butadiène, d'une tige de piston blanche en polystyrène et d'une collerette orange foncé en polypropylène.

Stylo prérempli 150 mg :

Les composants de la seringue sont pré-assemblés en un stylo prérempli à usage unique muni d'un couvre-aiguille jaune et d'un capuchon orange clair.

Stylo prérempli 200 mg :

Les composants de la seringue sont pré-assemblés en un stylo prérempli à usage unique muni d'un couvre-aiguille jaune et d'un capuchon orange foncé.

Présentations :

- 1 seringue préremplie
- 2 seringues préremplies
- Boîte multiple de 6 seringues préremplies (3 conditionnements de 2)
- 1 stylo prérempli
- 2 stylos préremplis
- Boîte multiple de 6 stylos préremplis (3 conditionnements de 2)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Inspecter la seringue préremplie/le stylo prérempli avant utilisation. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble, décolorée ou contient des particules, ou si toute partie du dispositif d'injection semble endommagé.

Après avoir sorti la seringue préremplie/le stylo prérempli du réfrigérateur, attendre qu'elle/il atteigne la température ambiante (< 25 °C) avant d'injecter Kevzara.

Des instructions détaillées pour l'administration de Kevzara en seringue préremplie/stylo prérempli sont données dans la notice.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Après utilisation, placer la seringue préremplie/le stylo prérempli dans un récipient résistant aux perforations et l'éliminer conformément à la réglementation en vigueur. Ne pas recycler le récipient. Tenir le récipient hors de la vue et de la portée des enfants.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

CIP 3400930100608 (EU/1/17/1196/001) Kevzara 150 mg boîte de 2 seringues préremplies
CIP 3400930100615 (EU/1/17/1196/003) Kevzara 200 mg boîte de 2 seringues préremplies
CIP 3400930100622 (EU/1/17/1196/005) Kevzara 150 mg boîte de 2 stylos préremplies
CIP 3400930100639 (EU/1/17/1196/007) Kevzara 200 mg boîte de 2 stylos préremplies

Agréés aux collectivités. Remboursés Sec. Soc. à 65%. PPTTC 803,02€.
Médicaments d'exception, prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Prescription initiale hospitalière annuelle, prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie et médecine interne, médicament nécessitant une surveillance particulière

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie - 75008 Paris - France

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

11/2020V2

EXPLOITANT

sanofi-aventis France.

82 avenue Raspail - 94250 GENTILLY.

Information médicale et Pharmacovigilance :

Métropole: 0 800 394 000 (Service & appel gratuits)

DOM-TOM : 0 800 626 626 (Service & appel gratuits)

www.sanofi.fr

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site www.sanofi.fr.