

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **SAPHNELO®**

Anifrolumab pour injection

300 mg/2 mL d'anifrolumab en solution pour perfusion intraveineuse (fiole à usage unique)

Anifrolumab injectable

120 mg/0,8 mL d'anifrolumab en solution pour injection sous-cutanée (auto-injecteur à usage unique)

Produit dans des cellules de myélome de souris (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant

Antagoniste du récepteur de l'interféron (IFN) de type I

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date d'approbation :
2026-03-23

Numéro de contrôle : 296292

SAPHNELO® est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2026-03
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2026-03
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	2026-03
4 Posologie et administration, 4.5 Dose oubliée	2026-03

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la préparation de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications	4
4 Posologie et administration	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 Surdose	8
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	8
7 Mises en garde et précautions	9
Généralités	9
Cancérogenèse et génotoxicité	9
Système immunitaire	10
Santé reproductive	10
Sensibilité et résistance	10
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Grossesse	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants et adolescents	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 Effets indésirables	12

8.1	Aperçu des effets indésirables	12
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	12
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	16
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	17
9	Interactions médicamenteuses	17
9.3	Interactions médicament-comportement	17
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	18
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	18
10	Pharmacologie clinique	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie	18
10.3	Pharmacocinétique	19
10.4	Immunogénicité	21
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	21
12	Instructions particulières de manipulation du produit	22
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	23
13	Renseignements pharmaceutiques	23
14	Études cliniques	24
14.1	Études cliniques par indication	24
	Lupus érythémateux disséminé (LED) – Administration intraveineuse	24
	Lupus érythémateux disséminé (LED) – Administration sous-cutanée	31
16	Toxicologie non clinique	34
	Renseignements destinés aux patient·e·s – Voie intraveineuse	35
	Renseignements destinés aux patient·e·s – Voie sous-cutanée	40
	Mode d'emploi – Auto-injecteur	45

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

SAPHNELO (anifrolumab pour injection, anifrolumab injectable) est indiqué en appoint au traitement de référence pour :

- le traitement des patients adultes atteints du lupus érythémateux disséminé (LED) évolutif avec expression d'auto-anticorps.

L'innocuité et l'efficacité de SAPHNELO n'ont pas été évaluées chez les patients atteints de néphrite lupique grave et évolutive ou d'un lupus avec atteinte grave et évolutive du système nerveux central. L'emploi de SAPHNELO n'est pas recommandé dans de tels cas.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes qui ont reçu l'anifrolumab dans les essais cliniques n'ont pas été établies en raison de la participation limitée des patients âgés. Voir 7.1 Populations particulières.

2 Contre-indications

SAPHNELO est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

4 Posologie et administration

Si les directives sont spécifiques à la perfusion intraveineuse ou à l'injection sous-cutanée, la voie d'administration sera indiquée sous chaque en-tête.

4.1 Considérations posologiques

SAPHNELO peut être administré par perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée.

- La solution de SAPHNELO pour perfusion intraveineuse dans une fiole à usage unique (300 mg d'anifrolumab/2 mL) doit être reconstituée et administrée par un professionnel de la santé qualifié.
- Solution de SAPHNELO pour injection sous-cutanée dans un auto-injecteur à usage unique (120 mg d'anifrolumab/0,8 mL) : l'injection avec l'auto-injecteur peut être faite par le patient ou par son aidant après une formation adéquate sur la technique d'injection sous-cutanée. Il faut fournir une formation adéquate aux patients ou aux aidants sur la préparation et l'administration de SAPHNELO au moyen de l'auto-injecteur avant son utilisation, conformément au «Mode d'emploi – Auto-injecteur».

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Administration intraveineuse : Le schéma posologique recommandé est de 300 mg d'anifrolumab, administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes, toutes les 4 semaines.

Administration sous-cutanée : Le schéma posologique recommandé est de 120 mg d'anifrolumab, administré par injection sous-cutanée, une fois par semaine, de préférence le même jour chaque semaine. Il est recommandé d'alterner les points d'injection pour chaque dose.

Changement de voie d'administration :

- Si le patient passe de l'administration par voie intraveineuse à l'administration par voie sous-cutanée, la première injection sous-cutanée doit être faite environ deux semaines après la dernière perfusion intraveineuse (voir 10.3 Pharmacocinétique).
- Si le patient passe de l'administration par voie sous-cutanée à l'administration par voie intraveineuse, la première perfusion intraveineuse doit être faite de trois à quatre semaines après la dernière injection sous-cutanée (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : D'après un modèle pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est requis. Il y a toutefois peu de données cliniques chez les sujets âgés, car la population d'analyse des données de pharmacocinétique ne comprenait que 33 patients de 65 ans et plus (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et pathologies particulières).

Insuffisance rénale : D'après un modèle pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est requis. Aucune étude particulière n'a été effectuée avec SAPHNELO chez des patients atteints d'insuffisance rénale. On ne dispose d'aucune expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et pathologies particulières).

Insuffisance hépatique : D'après un modèle pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est requis. Aucune étude particulière n'a été effectuée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et pathologies particulières).

4.3 Reconstitution

Voie intraveineuse

SAPHNELO est offert dans une fiole à usage unique. La solution pour perfusion doit être préparée et administrée par un professionnel de la santé. SAPHNELO ne contient pas d'agent de conservation; la reconstitution et la dilution du produit doivent être effectuées en utilisant une technique aseptique comme suit :

1. Examiner visuellement la fiole pour détecter la présence de particules ou de coloration anormale. SAPHNELO est une solution limpide à opalescente, incolore à jaune pâle. Jeter la fiole si la solution est trouble ou de couleur anormale ou si des particules sont visibles. Ne pas agiter la fiole.

2. Retirer et jeter 2,0 mL d'un sac à perfusion contenant 50 ou 100 mL de solution saline normale (USP).
3. Prélever 2,0 mL de la fiole de SAPHNELO et l'ajouter au sac à perfusion. Mélanger la solution diluée en la renversant délicatement. Ne pas agiter.
4. Chaque fiole est à usage unique. Jeter toute portion inutilisée restant dans la fiole (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).

4.4 Administration

Voie intraveineuse

Les fioles de SAPHNELO sont destinées à une administration par voie intraveineuse.

Après dilution avec une solution saline normale (USP), SAPHNELO est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes par un professionnel de la santé dûment formé à la mise en place d'un tel traitement. Le produit ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou en bolus.

1. Administrer la solution de perfusion immédiatement après la préparation.
2. Si la solution de perfusion n'est pas utilisée immédiatement, conserver la solution diluée de SAPHNELO à la température ambiante (15 à 25 °C) pour un maximum de 4 heures ou au réfrigérateur (2 à 8 °C) pour un maximum de 24 heures. Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière. Si la solution de perfusion a été conservée au réfrigérateur (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut), la laisser atteindre la température ambiante avant l'administration.
3. Administrer la solution de perfusion par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes au moyen d'une tubulure de perfusion intraveineuse munie d'un filtre intégré ou complémentaire stérile à pores de 0,2 à 15 microns et à faible liaison protéique.
4. Pour s'assurer que la dose complète de SAPHNELO a été administrée, rincer la tubulure de perfusion avec 25 mL de solution saline normale (USP) à la fin de la perfusion.
5. Ne pas administrer d'autres produits médicaux en même temps par la même tubulure de perfusion.
6. Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

Les professionnels de la santé doivent être prêts à intervenir en cas de réactions d'hypersensibilité, notamment l'anaphylaxie, et les réactions liées à la perfusion. La perfusion peut être ralentie ou interrompue si le patient présente une réaction à la perfusion. En cas de réaction grave liée à la perfusion ou à une hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie), arrêter immédiatement l'administration de SAPHNELO et instaurer un traitement approprié.

Voie sous-cutanée

L'auto-injecteur de SAPHNELO est destiné à une administration par voie sous-cutanée.

Avant l'utilisation de l'auto-injecteur, il faut fournir une formation adéquate aux patients ou aux aidants sur la préparation et l'administration de SAPHNELO, conformément au «Mode d'emploi – Auto-injecteur», ainsi que des renseignements sur les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité (voir 7 Mises en garde et précautions, Sensibilité et résistance). Il est recommandé d'effectuer la première injection sous-cutanée de SAPHNELO sous la supervision d'un professionnel de la santé. L'injection de SAPHNELO peut être faite par le patient ou par son aidant après une formation sur la technique d'injection sous-cutanée.

Instructions pour la préparation et l'utilisation

L'auto-injecteur SAPHNELO est réservé à un usage unique. L'auto-injecteur ne doit PAS être utilisé pour réaliser une injection intraveineuse.

SAPHNELO pour injection sous-cutanée se présente sous la forme d'un auto-injecteur stérile à usage unique. Ne pas agiter. Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière. Veuillez également consulter les «Renseignements destinés aux patient·e·s – Voie sous-cutanée» et le «Mode d'emploi – Auto-injecteur».

1. Avant l'administration, retirer SAPHNELO du réfrigérateur et laisser le produit atteindre la température ambiante pendant 60 minutes.
2. L'auto-injecteur doit être utilisé dans les sept jours qui suivent son retrait du réfrigérateur et l'atteinte d'une température ambiante (20 à 25 °C), autrement il faut le jeter (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).
3. Examiner visuellement l'auto-injecteur de SAPHNELO pour détecter la présence de particules ou d'une coloration anormale. SAPHNELO est une solution limpide à opalescente, incolore à jaune pâle. Jeter l'auto-injecteur si la solution est trouble ou de couleur anormale, ou bien si des particules sont visibles.
4. SAPHNELO est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, sauf dans un rayon de 5 cm (2 po) autour du nombril. Le haut du bras peut être utilisé si l'injection est effectuée par un professionnel de la santé ou un aidant. SAPHNELO ne doit pas être injecté à un endroit où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou dure. S'il est injecté dans la même région du corps, il faut informer les patients d'utiliser un point d'injection se trouvant à au moins 3 cm du dernier point d'injection.
5. Informer les patients que SAPHNELO doit être administré une fois par semaine, de préférence le même jour de la semaine.

Des renseignements et des instructions supplémentaires sur la préparation et l'administration de SAPHNELO avec l'auto-injecteur sont fournis dans le «Mode d'emploi – Auto-injecteur».

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

4.5 Dose oubliée

Perfusion intraveineuse : Si une perfusion n'a pu être effectuée au moment prévu, administrer SAPHNELO aussitôt que possible. Un intervalle minimum de 14 jours doit être maintenu entre les doses administrées par perfusion intraveineuse.

Injection sous-cutanée : Si une injection sous-cutanée est oubliée, il faut informer le patient d'administrer SAPHNELO au moyen de l'auto-injecteur dès qu'il constate son oubli. Le patient peut ensuite commencer un nouveau cycle d'administration hebdomadaire à partir du jour où la dose oubliée a été administrée ou administrer la dose au jour prévu si au moins trois jours se sont écoulés entre les injections.

5 Surdose

Au cours des essais cliniques, des doses pouvant atteindre 1000 mg ont été administrées par voie intraveineuse à des patients atteints de LED sans constater aucun signe de toxicité limitant la dose.

Il n'y a pas de traitement particulier à opposer à une surdose d'anifrolumab. En cas de surdose, il faut prodiguer des soins de soutien au patient et assurer une surveillance adéquate au besoin.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région ou composer le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, les professionnels de la santé doivent noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Administration intraveineuse	Usage unique, fiole contenant 300 mg d'anifrolumab dans 2,0 mL de solution stérile pour perfusion	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorhydrate de L-lysine, polysorbate 80, tréhalose dihydraté et eau pour injection.
Administration sous-cutanée	Usage unique, solution stérile de 120 mg d'anifrolumab dans 0,8 mL de solution pour injection dans un auto-injecteur	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorhydrate de L-lysine, polysorbate 80, tréhalose dihydraté et eau pour injection.

Description

SAPHNELO pour administration intraveineuse est offert sous forme pharmaceutique liquide, stérile et sans agent de conservation destinée à la perfusion intraveineuse après dilution.

SAPHNELO pour administration sous-cutanée est offert sous forme de solution stérile pour injection sans agent de conservation dans un auto-injecteur à usage unique.

Conditionnement

Fiole

Flacon de verre 2R transparent de type I, fermé par un bouchon élastomère recouvert de téflon et scellé par une capsule en aluminium et contenant 2,0 mL de solution. Présenté dans une boîte contenant une fiole à usage unique.

Auto-injecteur

Auto-injecteur en verre de type 1 contenant 0,8 mL de solution avec aiguille en acier inoxydable de 12,7 mm et de calibre 27, protège-aiguille rigide et bouchon-piston recouvert d'une pellicule FluoroTec. L'auto-injecteur comprend une seringue et un dispositif d'injection portatif et mécanique (à ressort).

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Utilisation en concomitance avec d'autres produits biologiques

SAPHNELO n'a pas été étudié en association avec d'autres produits biologiques, notamment les traitements ciblant les lymphocytes B. Par conséquent, l'emploi de SAPHNELO en association avec d'autres produits biologiques n'est pas recommandé.

Cancérogenèse et génotoxicité

Cancer

L'effet du traitement par SAPHNELO sur l'apparition de tumeurs n'est pas connu. Comme c'est le cas avec d'autres agents immunomodulateurs, le mode d'action de SAPHNELO pourrait augmenter le risque de cancer. Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de cancer.

Dans les essais cliniques contrôlés de 52 semaines sur l'usage intraveineux, à quelque dose que ce soit, des cancers (à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques) ont été observés chez 0,7 % (5/657) et 0,6 % (3/466) des patients recevant SAPHNELO et le placebo, respectivement. Des néoplasmes malins (y compris des cancers de la peau non mélaniques) ont été rapportés chez 1,2 % (8/657) des patients recevant l'anifrolumab, comparativement à 0,6 % (3/466) des patients recevant le placebo. Chez les patients traités par l'anifrolumab, le cancer du sein et le carcinome épidermoïde ont été les tumeurs malignes observées chez plus d'un patient.

Système immunitaire

Infections

SAPHNELO augmente le risque d'infections respiratoires et de zona (des cas de zona disséminé ont été observés). Des infections graves et parfois mortelles sont survenues chez des patients traités par SAPHNELO. Dans l'ensemble, la fréquence d'infections graves durant les essais cliniques contrôlés de 52 semaines sur l'usage intraveineux et sous-cutané a été semblable chez les patients sous SAPHNELO et les patients sous placebo, tandis que les infections mortelles ont été plus fréquentes chez les patients sous SAPHNELO que chez ceux qui recevaient un placebo (voir 8 Effets indésirables).

Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant des antécédents d'immunodéficience primaire.

En raison de son mode d'action, SAPHNELO doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infections récurrentes, ou ayant des facteurs de risque connus d'infection. Le traitement par SAPHNELO ne doit pas être instauré chez les patients atteints d'une infection active d'importance clinique tant que celle-ci n'est pas résolue ou traitée adéquatement. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou de symptômes évocateurs d'une infection d'importance clinique. Si un patient contracte une infection ou ne répond pas au traitement standard, il faut le surveiller de près et envisager d'interrompre le traitement par SAPHNELO jusqu'à ce que l'infection se résorbe.

Immunisation

On ne dispose d'aucune donnée sur la réponse aux vaccins vivants ou atténués. Éviter l'utilisation concomitante de vaccins vivants ou atténués chez les patients traités par SAPHNELO.

Avant de commencer le traitement par SAPHNELO, il faut envisager de terminer toutes les immunisations appropriées conformément aux lignes directrices actuelles en matière d'immunisation.

Santé reproductive

• Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'anifrolumab sur la fertilité humaine. Voir 7.1.1 Grossesse.

Au cours de l'étude de toxicité de 39 semaines ayant porté sur l'administration de doses répétées d'anifrolumab à des singes, un mâle dans chacun des groupes ayant reçu de fortes doses par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée a présenté une altération de la spermatogenèse et/ou une dégénérescence des tubules séminifères. La possibilité d'un effet lié au médicament n'a pu être exclue (voir 16 Toxicologie non clinique).

Sensibilité et résistance

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves (y compris l'anaphylaxie) et des cas d'œdème de Quincke ont été rapportés après l'administration de SAPHNELO. Un cas de réaction anaphylactique s'est produit durant le programme de développement du traitement du LED sur l'usage intraveineux après l'administration de l'anifrolumab (voir 8 Effets indésirables). Lors de

l'essai clinique sur l'usage sous-cutané, un cas d'hypersensibilité légère a mené à l'abandon du traitement par l'anifrolumab. Les patients traités par SAPHNELO doivent être informés des signes et symptômes de ce type de réactions et de l'importance d'obtenir immédiatement des soins médicaux.

SAPHNELO pour administration intraveineuse doit seulement être administré par un professionnel de la santé prêt à intervenir en cas de réactions d'hypersensibilité, notamment l'anaphylaxie, et de réactions liées à la perfusion. En cas de réaction grave liée à la perfusion ou d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie), arrêter immédiatement l'administration de SAPHNELO et instaurer un traitement approprié.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les données sur l'utilisation de l'anifrolumab chez les femmes enceintes sont limitées.

Dans une étude animale sur le développement prénatal et postnatal, des macaques de Buffon femelles gravides ayant reçu de l'anifrolumab par voie intraveineuse ont présenté une fréquence accrue de perte embryofœtale par rapport aux témoins (voir 16 Toxicologie non clinique).

Les anticorps de type IgG tels que l'anifrolumab peuvent traverser la barrière placentaire. La prise de SAPHNELO n'est pas recommandée durant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives.

7.1.2 Allaitement

L'innocuité de SAPHNELO durant l'allaitement n'a pas été établie. On ignore si l'anifrolumab est excrété dans le lait maternel humain. L'anifrolumab a été détecté dans le lait de macaques de Buffon femelles qui recevaient 30 ou 60 mg/kg du médicament par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (voir 16 Toxicologie non clinique).

Les risques pour le nouveau-né nourri au sein ne peuvent être exclus. Une décision s'impose, soit cesser l'allaitement, soit arrêter le traitement par SAPHNELO.

7.1.3 Enfants et adolescents

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 952 patients atteints de LED exposés à SAPHNELO dans les essais cliniques, 3 % (n = 33) avaient 65 ans et plus. Les patients âgés de plus de 70 ans n'ont pas été inscrits à ces essais. Des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes n'ont pas été établies en raison de la participation limitée des patients âgés aux essais cliniques.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de SAPHNELO chez les patients adultes atteints de LED d'intensité modérée ou grave a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques de 52 semaines contrôlés par placebo sur l'usage intraveineux (études 1013, 05 et 04) et d'un essai clinique de 52 semaines contrôlé par placebo sur l'usage sous-cutané (étude 01). Le profil d'innocuité observé avec SAPHNELO administré par perfusion intraveineuse (300 mg toutes les 4 semaines) concordait dans l'ensemble avec celui de SAPHNELO administré par injection sous-cutanée (120 mg une fois par semaine).

Les manifestations indésirables signalées pendant le traitement par l'anifrolumab durant les trois essais cliniques sur l'usage intraveineux et l'essai clinique sur l'usage sous-cutané étaient les suivantes : infection des voies respiratoires supérieures (30,9 %), bronchite (10,2 %), réaction liée à la perfusion (9,4 %), zona (6,0 %), infection des voies respiratoires (3,0 %), hypersensibilité (2,5 %) et réaction anaphylactique (inconnu).

La manifestation indésirable grave signalée le plus fréquemment était le zona (0,4 %) (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire).

Des manifestations indésirables ont été signalées chez 86,9 % des patients ayant reçu l'anifrolumab par voie intraveineuse et chez 79,4 % des patients du groupe placebo correspondant, ainsi que chez 85,5 % des patients ayant reçu l'anifrolumab par voie sous-cutanée et chez 78,2 % des patients du groupe placebo correspondant.

Dans les essais cliniques contrôlés de 52 semaines, les proportions de patients ayant présenté des manifestations indésirables graves lors des essais sur l'administration intraveineuse et sous-cutanée étaient respectivement de 11,8 % et 10,9 % dans les groupes sous anifrolumab, et de 16,7 % et 10,0 % dans les groupes placebos.

Les proportions de patients ayant abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables lors des essais sur l'administration intraveineuse et sous-cutanée étaient respectivement de 4,1 % et 6,4 % dans les groupes sous anifrolumab, et de 5,2 % et 2,7 % dans les groupes placebos.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique courante et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les études cliniques d'un autre médicament.

Administration intraveineuse : L'innocuité de l'anifrolumab a été évaluée au cours d'essais cliniques contrôlés de 52 semaines (études 1013, 05 et 04) menés chez des patients atteints de LED évolutif d'intensité modérée ou grave ayant reçu 300 mg d'anifrolumab par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines (n = 459) ou un placebo (n = 466). L'âge moyen de la population étudiée était de 41 ans (plage : 18 à 69) et 93 % étaient des femmes, 60 % étaient de race blanche, 13 % étaient noirs/afro-américains et 10 % étaient d'origine asiatique.

Administration sous-cutanée : L'innocuité de l'anifrolumab a été évaluée dans un sous-groupe de 220 patients atteints de LED évolutif d'intensité modérée ou grave qui se sont rendus au terme d'un essai clinique contrôlé de 52 semaines (étude 01) au cours duquel ils avaient reçu 120 mg d'anifrolumab par injection sous-cutanée une fois par semaine (n = 110) ou un placebo (n = 110). L'âge moyen de la population totale étudiée était de 42 ans (plage : 18 à 70); 91 % étaient des femmes, 75 % étaient de race blanche, 9 % étaient d'origine asiatique, 9 % étaient des Amérindiens ou Autochtones de l'Alaska, et 5 % étaient noirs/afro-américains.

Les manifestations indésirables (sans égard à la relation causale) qui se sont produites à une fréquence ≥ 1 % dans le groupe SAPHNELO des trois essais cliniques sur l'usage intraveineux et à une fréquence ≥ 3 % dans le groupe SAPHNELO de l'essai clinique contrôlé sur l'usage sous-cutané chez des patients atteints de LED sont présentées au tableau 2 et au tableau 3.

Tableau 2 Manifestations indésirables survenues chez au moins 1 % des patients atteints de LED évolutif d'intensité modérée ou grave ayant reçu SAPHNELO (300 mg par perfusion intraveineuse) et à une fréquence supérieure d'au moins 1 % à celle observée chez les patients sous placebo, à la semaine 52 (étude 1013, étude 05 et étude 04)

Classification par système et organe / Terme privilégié	SAPHNELO (300 mg par perfusion intraveineuse) n = 459 (%)	Placebo n = 466 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements	18 (3,9 %)	12 (2,6 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Œdème périphérique	10 (2,2 %)	4 (0,9 %)
Douleur thoracique	8 (1,7 %)	1 (0,2 %)
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	13 (2,8 %)	3 (0,6 %)
Infections et infestations		
Pharyngite ^a	89 (19,4 %)	56 (12,0 %)
Infection des voies respiratoires ^b	84 (18,3 %)	47 (10,1 %)
Bronchite	45 (9,8 %)	20 (4,3 %)
Zona	28 (6,1 %)	6 (1,3 %)
Herpès buccal	17 (3,7 %)	12 (2,6 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions		
Réaction liée à la perfusion*	43 (9,4 %)	33 (7,1 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	22 (4,8 %)	9 (1,9 %)
Douleur aux extrémités	11 (2,4 %)	3 (0,6 %)
Troubles psychiatriques		

Classification par système et organe / Terme privilégié	SAPHNELO (300 mg par perfusion intraveineuse) n = 459 (%)	Placebo n = 466 (%)
Dépression	13 (2,8 %)	8 (1,7 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	23 (5,0 %)	15 (3,2 %)

Tous les patients ont reçu un traitement standard.

^a Pharyngite : rhinopharyngite, pharyngite

^b Infection des voies respiratoires : infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires

Tableau 3 Manifestations indésirables survenues chez au moins 3 % des patients atteints de LED évolutif d'intensité modérée ou grave ayant reçu SAPHNELO (120 mg par injection sous-cutanée) et à une fréquence supérieure d'au moins 1 % à celle observée chez les patients sous placebo, à la semaine 52 (étude 01)

Classification par système et organe / Terme privilégié	SAPHNELO (120 mg par injection sous-cutanée) n = 110 (%)	Placebo n = 110 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	7 (6,4 %)	1 (0,9 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Réaction au point d'injection	9 (8,2 %)	3 (2,7 %)
Prurit au point d'injection	4 (3,6 %)	1 (0,9 %)
Infections et infestations		
COVID-19	15 (13,6 %)	11 (10,0 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (10,0 %)	8 (7,3 %)
Zona	6 (5,5 %)	2 (1,8 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	4 (3,6 %)	1 (0,9 %)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	5 (4,5 %)	2 (1,8 %)

Tous les patients ont reçu un traitement standard.

Innocuité à long terme

Administration intraveineuse : Les patients qui ont terminé les études 05 et 04 (essais de phase III initiaux) jusqu'à la semaine 52 étaient admissibles à poursuivre leur traitement dans le cadre d'une étude de prolongation de longue durée à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo de 3 ans (étude 09). L'innocuité à long terme de SAPHNELO a été évaluée chez 257 patients ayant reçu 300 mg d'anifrolumab par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines comparativement à 112 patients ayant reçu un placebo au cours des essais cliniques initiaux et de l'étude de prolongation de longue durée. Parmi ceux-ci, 177 patients ayant reçu SAPHNELO (68,9 %) et 52 patients ayant reçu le placebo (46,4 %) sont demeurés sous traitement pendant 4 ans. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité à long terme de l'anifrolumab concorde avec celui établi au cours des essais de 52 semaines.

Hypersensibilité

Il y a eu un cas de réaction anaphylactique chez un patient qui a reçu 150 mg d'anifrolumab et quatre cas d'œdème de Quincke chez des patients qui ont reçu 300 mg d'anifrolumab durant le programme de développement du traitement du LED par voie intraveineuse (voir 7 Mises en garde et précautions).

Dans les essais cliniques contrôlés de 52 semaines sur l'usage intraveineux et sous-cutané, des réactions d'hypersensibilité se sont produites chez 2,6 % (15/569) des patients traités par SAPHNELO et 0,5 % (3/576) des patients sous placebo. Durant ces essais cliniques, des cas d'hypersensibilité graves (y compris des cas d'œdème de Quincke) ont été rapportés chez 0,5 % (3/569) des patients qui recevaient l'anifrolumab.

Dans l'ensemble, ces réactions d'hypersensibilité ont été pour la plupart d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par l'anifrolumab.

Réactions liées à la perfusion/à l'injection

Perfusion intraveineuse : Les réactions liées à la perfusion ont été d'intensité légère ou modérée; les symptômes les plus fréquents ont été les suivants : céphalées, nausées, vomissements, fatigue et étourdissements. La plupart des réactions se sont produites au cours des 24 premières semaines de traitement.

Dans les essais cliniques contrôlés de 52 semaines sur l'usage intraveineux, la fréquence des réactions liées à la perfusion a été de 9,4 % (43/459) chez les patients traités par SAPHNELO et 7,1 % (33/466) chez les patients sous placebo.

Injection sous-cutanée : Les réactions liées au site d'injection ont été d'intensité légère ou modérée et ont été passagères. La plupart des réactions sont apparues dans les 12 premières semaines du traitement, dans chacun des groupes. Les patients traités par SAPHNELO ont signalé entre autres les réactions suivantes : douleur, érythème, ecchymose, chaleur, prurit et hémorragie.

Dans les essais cliniques contrôlés de 52 semaines sur l'usage sous-cutané, la fréquence de toutes les réactions liées au site d'injection chez les patients traités par SAPHNELO a été de 17,3 % (19/110) comparativement à 20,0 % (22/110) chez les patients sous placebo.

Infections

Dans les essais cliniques contrôlés de 52 semaines sur l'usage intraveineux et sous-cutané, des infections ont été signalées chez 69.1 % (393/569) des patients traités par SAPHNELO comparativement à 56.1 % (323/576) des patients sous placebo.

Dans les essais cliniques contrôlés sur l'usage intraveineux et sous-cutané, la fréquence d'infections graves durant le traitement a été de 5,1 % (29/569) chez les patients sous SAPHNELO comparativement à 5,6 % (32/576) chez les patients sous placebo. L'infection grave la plus fréquente a été la pneumonie.

Dans les essais cliniques contrôlés sur l'usage intraveineux, des infections mortelles sont survenues chez 0,4 % des patients qui ont reçu SAPHNELO et 0,2 % des patients sous placebo (voir 7 Mises en garde et précautions).

Zona

Les infections par l'herpès zoster (zona) ont été principalement des éruptions cutanées localisées, d'intensité légère ou modérée et se sont résorbées sans arrêter le traitement par l'anifrolumab.

Dans les essais cliniques contrôlés de 52 semaines sur l'usage intraveineux et sous-cutané, la fréquence de zona durant le traitement a été de 6,0 % (34/569) chez les patients sous SAPHNELO et de 1,4 % (8/576) chez les patients sous placebo. Des 34 patients atteints de zona qui ont été traités par SAPHNELO au cours des essais sur l'administration intraveineuse et sur l'administration sous-cutanée, 2 ont présenté une maladie disséminée qui a nécessité une hospitalisation comparativement à aucun des patients du groupe placebo (voir 7 Mises en garde et précautions).

Le taux d'incidence de zona a été le plus élevé durant la première année de traitement (essais cliniques contrôlés de 52 semaines sur l'usage intraveineux). Par la suite, durant l'étude de prolongation de longue durée, le taux d'incidence de zona chez les patients qui ont continué le traitement par SAPHNELO a diminué au fil du temps.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les manifestations indésirables survenues plus souvent dans les groupes traités par l'anifrolumab que dans les groupes placebos et signalés à une fréquence < 1 % et ≥ 0,5 % chez les patients ayant reçu SAPHNELO à 300 mg par voie intraveineuse (étude 1013, étude 05 et étude 04) ou à une fréquence < 3 % et chez au moins deux patients ayant reçu SAPHNELO à 120 mg par voie sous-cutanée (étude 01) sont résumées ci-dessous.

Troubles oculaires : vision trouble, chalazion.

Troubles gastro-intestinaux : intoxication alimentaire, hémorragie hémorroïdaire, hémorroïdes, caries dentaires, gastrite.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, malaise, chaleur au point d'injection, hémorragie au point d'injection.

Trouble du système immunitaire : hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse.

Infections et infestations : abcès à un membre, appendicite, candidose, infection de l'oreille, tuberculose latente, otite externe, otite moyenne, pityriasis versicolor, pharyngite virale, infection des voies respiratoires, cystite, otite moyenne aiguë, infection virale, vulvovaginite, infection virale des voies respiratoires supérieures, pneumonie, dengue, infection virale des voies respiratoires.

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : morsure d'animal, rupture ligamentaire, lésion méniscale, lacération cutanée, morsure d'arthropode.

Examens : hausse de la tension artérielle.

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : costochondrite, protrusion d'un disque intervertébral, douleur au cou, fibromyalgie, myalgie, arthrose rachidienne.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont les kystes et les polypes) : papillome cutané.

Troubles du système nerveux : syndrome du tunnel carpien, syndrome cervicobrachial, hypoesthésie, névralgie post-zostérienne, syndrome des jambes sans repos, somnolence.

Troubles rénaux et urinaires : colique néphrétique, rétention urinaire.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : kyste ovarien.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épanchement pleural, toux productive, catarrhe, rhinorrhée.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : acné, dermatite allergique, eczéma, ongle incarné.

Troubles vasculaires : hématome.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées après l'homologation de SAPHNELO. Il n'est généralement pas possible de quantifier la fréquence de ces manifestations de manière fiable parce qu'elles ont été signalées spontanément chez une population de taille incertaine. Pour cette raison, la fréquence des manifestations indésirables est inconnue (non estimable à partir des données disponibles).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie

9 Interactions médicamenteuses

9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a pas établi d'interactions avec le comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec SAPHNELO.

Dans les essais cliniques contrôlés sur le traitement du LED, l'anifrolumab a été administré en même temps que les traitements standard, y compris des corticostéroïdes oraux, des antipaludiques, des immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique et mizoribine), des AINS, des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Dans une analyse pharmacocinétique de population des essais de phase III, l'administration concomitante de ces médicaments n'a pas eu d'effet important sur la pharmacocinétique de l'anifrolumab. L'effet de l'anifrolumab sur la pharmacocinétique de ces médicaments n'a pas été évalué.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

L'anifrolumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa humain qui se fixe à la sous-unité 1 du récepteur de l'interféron de type I (IFNAR1) avec une grande spécificité et une grande affinité. Cette liaison inhibe la signalisation IFN de type I, bloquant ainsi l'activité biologique des IFN de type I. L'anifrolumab provoque également l'internalisation de l'IFNAR1, ce qui réduit la quantité d'IFNAR1 disponible à la surface des cellules pour l'assemblage du récepteur. Le blocage de la signalisation IFN de type I par l'intermédiaire du récepteur inhibe l'expression génique sensible à l'IFN ainsi que les processus inflammatoires et immunologiques en aval.

Les IFN de type I jouent un rôle important dans la pathogenèse du LED. La plupart des patients adultes atteints de LED (de 60 à 80 %) expriment des niveaux élevés de gènes inducibles par l'IFN de type I qui sont associés à une activité et à une sévérité accrues de la maladie.

10.2 Pharmacodynamie

Administration intraveineuse

Chez les patients adultes atteints de LED, l'administration d'anifrolumab à des doses ≥ 300 mg par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines a produit une neutralisation constante (≥ 80 %) d'une signature pharmacodynamique de l'interféron de type I de 21 gènes dans le sang. Cette inhibition est survenue dès la 4^e semaine après le début du traitement et s'est maintenue au cours de la période de traitement de 52 semaines.

Après l'arrêt de l'anifrolumab, à la fin de la période de traitement de 52 semaines, dans les essais cliniques sur le LED, la signature pharmacodynamique de l'INF de type I dans les échantillons de sang est revenue aux valeurs initiales en 8 à 12 semaines.

Dans les essais de phase III chez des patients atteints de LED ayant des anticorps anti-ADN double brin (ADNdb) au départ, le traitement par l'anifrolumab à 300 mg a procuré des réductions numériques de ces anticorps à la semaine 52. Chez les patients qui présentaient de faibles taux des fractions C3 et C4 du complément, le traitement par l'anifrolumab jusqu'à la semaine 52 a entraîné une augmentation de ces taux.

Électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre des études contrôlées de phase III, aucun patient atteint de LED évolutif d'intensité modérée ou grave ayant reçu 300 mg de SAPHNELO toutes les 4 semaines pendant 52 semaines (N = 360) n'a présenté un intervalle QTc > 500 ms ou une augmentation de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur initiale.

Administration sous-cutanée

Dans l'étude sur l'usage sous-cutané menée chez des patients atteints de LED, le traitement par l'anifrolumab à 120 mg une fois par semaine a produit une neutralisation de la signature génique de l'interféron semblable à celle observée dans les essais cliniques sur l'anifrolumab administré par intraveineuse à raison de 300 mg toutes les quatre semaines.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'anifrolumab a été étudiée chez des patients adultes atteints de LED après l'administration par voie intraveineuse de doses allant de 100 à 1000 mg une fois toutes les 4 semaines, après l'administration sous-cutanée de doses de 120 mg une fois par semaine, et chez des volontaires sains après l'administration d'une seule dose par voie intraveineuse ou sous-cutanée. En accord avec le modèle d'élimination spécifique liée à la cible (*target-mediated drug disposition*), l'anifrolumab présente une pharmacocinétique non linéaire entre 100 mg et 1000 mg se traduisant par des augmentations plus que proportionnelles à la dose de l'exposition mesurée par le C_{min} et l'ASC et des augmentations proportionnelles à la dose de l'exposition mesurées par le C_{max} .

Selon le modèle pharmacocinétique de population, le délai pour atteindre l'état d'équilibre a été estimé à environ 112 jours, tant pour l'administration par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée.

Après l'administration de 300 mg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines, les coefficients d'accumulation de la C_{max} et de la C_{min} étaient respectivement de 1,11 et 2,37. Après l'administration de 120 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine, les coefficients d'accumulation de la C_{max} et de la C_{min} étaient tous deux de 1,85.

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques de la population après l'administration d'anifrolumab à 300 mg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines et à 120 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 1 an

Paramètre pharmacocinétique ^a	Anifrolumab à 300 mg par voie intraveineuse, toutes les 4 semaines, pendant 1 an	Anifrolumab à 120 mg par voie sous-cutanée, une fois par semaine, pendant 1 an
C_{max} , µg/mL ^b	108,5	63,7
ASC _T , µg*jour/mL	17 110	19 990
C_{min} , µg/mL ^b	17	54
CL, L/jour ^c	0,146	
V _d central, L ^c	3,46	
V _d périphérique, L ^c	1,70	

- a Les données correspondent à celles d'un patient typique, soit une femme de race blanche de 68 kg et présentant au départ un résultat au test de signature génique de l'interféron de type 1 à 4 gènes, un taux d'albumine de 4,1 g/dL et une clairance de la créatinine de 113 mL/min.
- b Les valeurs de la $C_{\max}$ et de la $C_{\min}$ sont à l'état d'équilibre.
- c La CL, le V_d central et le V_d périphérique ont été considérés comme étant équivalents pour la préparation pour administration intraveineuse et pour la préparation pour administration sous-cutanée dans le modèle pharmacocinétique de population.

ASC_T : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps pendant 1 an; $C_{\max}$: concentration maximale observée; $C_{\min}$: concentration sérique minimale; CL : clairance; V_d : volume de distribution; i.v. : intraveineuse.

Absorption : Après l'administration par voie intraveineuse, la biodisponibilité de l'anifrolumab était d'environ 73 %.

Distribution : D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, les volumes de distribution central et périphérique estimés de l'anifrolumab étaient respectivement de 3,46 L et de 1,70 L pour un patient typique.

Métabolisme : L'anifrolumab est une protéine et, par conséquent, aucune étude portant spécifiquement sur son métabolisme n'a été effectuée.

L'anifrolumab est éliminé par l'entremise de sa cible, l'IFNAR, et le système réticulo-endothélial où l'anifrolumab devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés par les enzymes protéolytiques qui se trouvent partout dans l'organisme.

Élimination : La cinétique d'élimination de l'anifrolumab est non linéaire en raison de son élimination par l'entremise de l'IFNAR1.

D'après un modèle pharmacocinétique de population, la clairance générale typique estimée était de 0,146 L/jour. Des observations à long terme ont montré que la clairance de l'anifrolumab était demeurée stable de la 2^e à la 4^e année de traitement.

Populations et pathologies particulières

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, il n'y avait pas de différence cliniquement importante dans la clairance générale selon l'âge, la race, l'origine ethnique, la région, le sexe, l'expression des IFN ou le poids corporel, qui nécessite un ajustement posologique.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge (plage de 18 à 70 ans) est sans effet sur la clairance de l'anifrolumab. Il y a peu de renseignements pharmacocinétiques concernant cette population, car seuls 33 (3 %) patients âgés de 65 ans et plus ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique de population.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude clinique particulière n'a été menée en vue d'évaluer l'effet d'une atteinte hépatique sur l'anifrolumab.

D'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, les biomarqueurs de la fonction hépatique (ALAT et ASAT $\leq 2,0 \times$ LSN, et bilirubine totale) au départ n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur la clairance de l'anifrolumab.

- **Insuffisance rénale** : Aucune étude clinique particulière n'a été menée en vue d'évaluer l'effet d'une atteinte rénale sur l'anifrolumab. D'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, la clairance de l'anifrolumab était comparable chez les patients atteints de LED présentant une insuffisance rénale légère (TFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) ou modérée (TFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) et chez ceux dont la fonction rénale était normale (TFGe $\geq$ 90 mL/min/1,73 m²). Les patients atteints de LED et d'une insuffisance rénale grave ou d'une néphropathie terminale (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ont été exclus des essais cliniques.

Les patients dont le rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU) était > 2 mg/mg ont été exclus des essais cliniques. D'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, une augmentation du RPCU n'a pas d'effet important sur la clairance de l'anifrolumab.

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps contre SAPHNELO dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Dans les essais de phase III et l'étude de prolongation à long terme, des anticorps anti-médicaments apparus en cours de traitement ont été détectés chez neuf des 350 patients (2,6 %) traités par SAPHNELO selon le schéma posologique intraveineux recommandé pendant au plus quatre ans. Au total, 0,3 % (1/352) des patients traités par SAPHNELO ont produit des anticorps neutralisants. La pertinence clinique de la présence d'anticorps anti-anifrolumab n'est pas connue.

Dans l'étude de phase III sur l'usage sous-cutané, des anticorps anti-médicaments apparus en cours de traitement ont été détectés chez six des 170 patients (5,6 %) traités par SAPHNELO pendant 52 semaines. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Solution dans une fiole pour perfusion intraveineuse

Fiole non ouverte

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C).

Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas agiter. Ne pas exposer à la chaleur. Ne pas utiliser après la date de péremption.

Solution diluée pour perfusion

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée de SAPHNELO doit être conservée à température ambiante (15 à 25 °C) pendant une période maximale de 4 heures ou être réfrigérée (2 à 8 °C) pendant une période maximale de 24 heures. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

Solution pour injection sous-cutanée dans un auto-injecteur

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C).

Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas agiter. Ne pas exposer à la chaleur. Ne pas utiliser après la date de péremption.

Au besoin, l'auto-injecteur SAPHNELO peut être conservé à température ambiante (20 à 25 °C) pendant un maximum de 7 jours, à l'abri de la lumière. Il ne faut pas remettre l'auto-injecteur SAPHNELO dans le réfrigérateur lorsqu'il a atteint la température ambiante. Si l'auto-injecteur SAPHNELO n'est pas utilisé dans les 7 jours à température ambiante, il faut le jeter.

Mise au rebut (fiolle et auto-injecteur)

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément aux exigences locales en vigueur.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicinal ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : anifrolumab

Nom chimique : anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) humain produit dans des cellules de myélome de souris (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Environ 148 000 daltons, incluant les oligosaccharides.

Formule/Structure : L'anifrolumab est un anticorps monoclonal de type IgG1κ humain dirigé contre la sous-unité 1 du récepteur de l'interféron de type I (IFNAR1). Le domaine constant de la chaîne lourde de l'IgG a été intentionnellement modifié (modifications touchant 3 acides aminés) pour éliminer la liaison avec les FcγRI, FcγRIIA et FcγRIIB, FcγRIIIA et le C1q. Ces mutations éliminent également le potentiel de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (CCDA) et de cytotoxicité dépendante du complément (CDC).

Propriétés physicochimiques : Le coefficient d'extinction (déterminé expérimentalement par analyse des acides aminés) de l'anifrolumab est de $1,39 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ et le point isoélectrique (pI) (déterminé expérimentalement par focalisation isoélectrique capillaire) est de 7,6 à 8,5.

Caractéristiques du produit :

Le produit se lie sélectivement à la sous-unité 1 du récepteur de l'interféron de type I (IFNAR1), inhibant ainsi la signalisation de l'IFN de type I et bloquant l'activité biologique des IFN de type I. SAPHNELO est produit dans des cellules de myélome de souris (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Lupus érythémateux disséminé (LED) – Administration intraveineuse

Plan et caractéristiques démographiques des études

Tableau 5 Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement du LED par voie intraveineuse

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de l'étude (n)	Âge (tranche)	Sexe
CD-IA-MEDI-546-1013 «Étude 1013» (MUSE)	Étude multicentrique et multinationale de phase II, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et avec groupes parallèles	SAPHNELO à 300 mg ou à 1000 mg ou placebo par voie intraveineuse, toutes les 4 semaines pendant 52 semaines (13 doses)	99 (300 mg) 104 (1000 mg) 102 (placebo)	18 à 65 ans	Féminin : 93,9 % (SAPHNELO) 91,2 % (placebo)
D3461C00004 «Étude 04» (TULIP 2)	Étude multicentrique et multinationale de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	SAPHNELO à 300 mg ou placebo par voie intraveineuse, toutes les 4 semaines pendant 52 semaines (13 doses).	180 (300 mg) 182 (placebo)	18 à 69 ans	Féminin : 91,7 % (SAPHNELO) 92,9 % (placebo)
D3461C00005 «Étude 05» (TULIP 1)	Étude multicentrique et multinationale de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	SAPHNELO à 150 mg ou à 300 mg ou placebo par voie intraveineuse, toutes les 4 semaines pendant 52 semaines (13 doses)	93 (150 mg) 180 (300 mg) 184 (placebo)	18 à 69 ans	Féminin : 93,3 % (SAPHNELO) 93,4 % (placebo)

L'innocuité et l'efficacité de SAPHNELO ont été évaluées dans le cadre de trois études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo et comportant une période de traitement de 52 semaines, à savoir l'étude 1013, l'étude 04 et l'étude 05. Les patients avaient reçu un diagnostic de LED selon les critères de classification de l'American College of Rheumatology (1997).

Tous les patients étaient âgés de ≥ 18 ans à < 70 ans et présentaient une maladie évolutive d'intensité modérée ou grave avec expression d'auto-anticorps, un score de ≥ 6 points à l'indice SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 [indice d'activité du LED 2000]), une atteinte organique basée sur l'évaluation du score BILAG (British Isles Lupus Assessment Group [groupe d'évaluation du lupus des îles Britanniques]) (maladie de score BILAG-2004-A dans ≥ 1 système organique ou maladie de score BILAG-2004-B dans ≥ 2 systèmes organiques) et un score de ≥ 1 à l'évaluation globale du médecin, malgré le fait qu'ils recevaient au départ le traitement standard pour le LED, soit une association de CSO, d'antipaludiques et/ou d'immunosuppresseurs ou l'un de ces médicaments en monothérapie. Les patients ont poursuivi le traitement qu'ils recevaient pour le LED à des doses stables au cours des essais cliniques, à l'exception des CSO (prednisone ou l'équivalent) pour lesquels la diminution progressive faisait partie du protocole. Les patients atteints de néphropathie lupique grave active ou d'un lupus du système nerveux central grave actif ont été exclus. L'utilisation d'autres agents biologiques et de cyclophosphamide n'était pas autorisée durant les essais cliniques; les patients recevant d'autres traitements biologiques devaient se soumettre à une période de sevrage thérapeutique d'au moins 5 demi-vies avant leur admission à l'étude. Les trois études ont été réalisées en Amérique du Nord, en Europe, en Amérique du Sud et en Asie. Les patients ont reçu de l'anifrolumab ou un placebo, administré par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines.

L'efficacité de SAPHNELO est basée sur l'évaluation de la réponse clinique à la semaine 52 à l'aide de critères d'évaluation composés, l'indice BICLA (évaluation composite du lupus fondée sur le BILAG [British Isles Lupus Assessment Group]) et l'indice SRI-4 (amélioration de l'indice de réponse du LED d'au moins 4 points).

La réponse selon le BICLA à la semaine 52 était définie comme une amélioration dans tous les domaines organiques présentant une activité modérée ou grave au départ :

- Réduction de tous les scores BILAG-A au départ à B/C/D et de tous les scores BILAG-B au départ à C/D, et aucune aggravation des scores BILAG dans d'autres systèmes organiques, tels que définis par ≥ 1 nouveau score BILAG-A ou ≥ 2 nouveaux scores BILAG-B.
- Absence d'aggravation par rapport au départ selon l'indice SLEDAI-2K, une aggravation étant définie comme une augmentation du score > 0 point.
- Absence d'aggravation de l'activité de la maladie chez le sujet par rapport au départ, l'aggravation étant définie par une augmentation $\geq 0,30$ point sur l'échelle visuelle analogique de l'évaluation globale du médecin à 3 points.
- Aucun abandon du traitement.
- Aucune utilisation de médicaments à usage restreint au-delà des seuils autorisés par le protocole.

L'indice SRI-4 était défini comme répondant à chacun des critères suivants à la semaine 52 par rapport au départ :

- Réduction de ≥ 4 points du score SLEDAI-2K par rapport au départ.
- Aucune atteinte d'un nouveau système organique telle que définie par 1 item ou plus coté BILAG-A ou 2 items ou plus cotés BILAG-B par rapport au départ.
- Absence d'aggravation de l'activité de la maladie chez le sujet par rapport au départ, l'aggravation étant définie par une augmentation $\geq 0,30$ point sur l'échelle visuelle analogique de l'évaluation globale du médecin à 3 points.
- Aucun abandon du traitement.
- Aucune utilisation de médicaments à usage restreint au-delà des seuils autorisés par le protocole.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie dans les études 1013, 05 et 04 sont présentées au tableau 6.

Tableau 6 Résumé des données démographiques et des caractéristiques cliniques initiales

	Population totale		
	Étude 1013 (N = 305)	Étude 05 (N = 457)	Étude 04 (N = 362)
Âge moyen (ans)	40	41	42
Femmes (%)	93	92	93
Race blanche (%)	42	71	60
Noirs/afro-américains (%)	13	14	12
Origine asiatique	7	5	17
Hispano-américains ou latino-américains (%)	42	19	30
Résultat élevé au test de signature génique de l'IFN de type I (%)	75	82	83
Score SLEDAI-2K au départ			
Moyenne (ÉT)	10,9 (4,1)	11,3 (3,72)	11,5 (3,76)
≥ 10 points, n (%)	182 (60)	328 (72)	260 (72)
Score BILAG pour l'ensemble des systèmes organiques			
Au moins 1 score A, n (%)	152 (50)	217 (48)	176 (49)
Aucun score A et au moins 2 scores B, n (%)	134 (44)	211 (46)	169 (47)
Taux positif d'anticorps anti-ADNdb, n (%)	185 (77)	207 (45)	159 (44)
Taux anormal d'AAN, n (%)	299 (98)	412 (90)	325 (90)
Taux anormal de la C3 du complément, n (%)	119 (39)	157 (34)	144 (40)
Taux anormal de la C4 du complément, n (%)	74 (24)	95 (21)	95 (26)
Traitement du LED au départ			
CSO, n (%)	258 (85)	381 (83)	292 (81)
Antipaludiques, n (%)	219 (72)	334 (73)	252 (70)
Immunosuppresseurs, n (%)	150 (49)	214 (47)	174 (48)

Étude de phase II

Dans l'étude 1013, 305 patients ont été répartis au hasard (1:1:1) et ont reçu l'anifrolumab à 300 mg ou à 1000 mg ou un placebo. La dose de 1000 mg n'est pas recommandée. Le critère d'évaluation principal comprenait le score SRI-4 (SLE responder index), un critère d'évaluation composé, et la réduction soutenue de la dose de CSO (< 10 mg/jour et une dose de CSO égale ou inférieure à celle de la semaine 1, maintenue pendant 12 semaines) mesurée la semaine 24. Les réponses BICLA et SRI-4 à la semaine 52 étaient des analyses prédéfinies.

Études de phase III

L'étude 05 et l'étude 04 étaient de conception semblable. Dans l'étude 05, 457 patients ont été répartis au hasard (1:2:2) et ont reçu l'anifrolumab à 150 mg ou à 300 mg ou un placebo. Dans l'étude 04, 362 patients ont été répartis au hasard (1:1) et ont reçu l'anifrolumab à 300 mg ou un placebo. Le critère d'évaluation principal était l'atténuation de l'activité de la maladie à 52 semaines, mesurée au moyen du SRI-4 (étude 05) et du BICLA (étude 04). Les deux études ont évalué l'efficacité de l'anifrolumab à 300 mg par rapport à un placebo; une dose de 150 mg a également été utilisée pour la caractérisation de la réponse à la dose dans l'étude 05. Au cours des semaines 8 à 40, les patients recevant une dose de CSO ≥ 10 mg/jour au départ devaient réduire graduellement leur dose jusqu'à $\leq 7,5$ mg/jour, sauf en cas d'augmentation de l'activité de la maladie. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité mesurés dans les deux études étaient le maintien de la réduction de la dose de CSO et le taux annualisé de poussées.

Les systèmes organiques les plus fréquemment touchés (BILAG A ou B au départ) étaient les systèmes cutanéomuqueux (étude 05 : 87 %; étude 04 : 85 %) et musculosquelettique (étude 05 : 89 %; étude 04 : 88 %).

Chez les patients traités par des CSO (prednisone ou l'équivalent) au départ, la dose quotidienne moyenne était de 12,3 mg dans l'étude 05 et de 10,7 mg dans l'étude 04.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la gravité de la maladie (score SLEDAI-2K au départ : < 10 vs ≥ 10 points), de la dose de CSO le jour 1 (< 10 mg/jour vs ≥ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent) et des résultats du test de signature génique de l'interféron (élevée vs faible).

Étude de prolongation de longue durée de phase III

Les patients qui ont terminé les études 05 et 04 (essais initiaux) étaient admissibles à poursuivre leur traitement dans le cadre d'une étude de prolongation de longue durée à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo de 3 ans (étude 09). Les patients des études 05 et 04 qui avaient reçu l'anifrolumab à 150 mg ou à 300 mg ont reçu l'anifrolumab à 300 mg dans l'étude 09. Les patients des études 05 et 04 qui avaient reçu un placebo ont été de nouveau répartis aléatoirement 1:1 pour recevoir l'anifrolumab à 300 mg ou un placebo, ce qui correspondait à un rapport approximatif anifrolumab à 300 mg:placebo de 4:1 dans l'étude 09.

Résultats de l'étude

Étude 1013

L'analyse prédéfinie de l'activité de la maladie mesurée par la réponse BICLA était de 53,3 % dans le groupe anifrolumab et de 25,1 % dans le groupe placebo à la semaine 52. L'analyse prédéfinie de l'activité de la maladie mesurée par l'indice SRI-4 était de 62,8 % dans le groupe anifrolumab et de 38,8 % dans le groupe placebo à la semaine 52.

Études 05 et 04

Les réponses BICLA et SRI-4 sont présentées au tableau 7 et au tableau 8, respectivement.

Tableau 7 Résultats des études 05 et 04 : Taux de réponse BICLA à la semaine 52

Résultats des études 03 et 04 : Taux de réponse BICLA à la semaine 02				
	Étude 05		Étude 04	
Critère d'évaluation de l'efficacité	SAPHNELO à 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	SAPHNELO à 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)
Taux de réponse BICLA ^a				
Répondants, n (%)	85 (47,1)	55 (30,2)	86 (47,8)	57 (31,5)
Différence dans les taux de réponse (IC à 95 %)	17,0 (7,2 à 26,8) ^b		16,3 (6,3 à 26,3) ^c Valeur p = 0,001	
Composantes de la réponse BICLA ^a				
Amélioration du score BILAG, n (%) ^a	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Absence d'aggravation du score SLEDAI-2K, n (%) ^a	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Absence d'aggravation de l'évaluation globale du médecin, n (%) ^a	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)

Les taux de réponse, la différence associée et l'IC à 95 % ont été calculés à l'aide de l'approche Cochran-Mantel-Haenszel ajustée pour tenir compte des facteurs de stratification. Les pourcentages indiqués pour les composantes ne sont pas ajustés.

Tous les patients ont reçu le produit expérimental en plus du traitement standard.

Les systèmes organiques les plus souvent touchés au départ (score BILAG A ou B) étaient les systèmes cutanéomuqueux et musculosquelettique.

^a Les patients ayant abandonné le traitement ou ayant utilisé des médicaments à usage restreint au-delà du seuil autorisé par le protocole sont considérés comme des non-répondants. Par souci de cohérence, les résultats de l'étude 05 qui ont été présentés correspondent à l'analyse *a posteriori* effectuée en tenant compte des seuils de médicaments à usage restreint définis dans l'étude 04.

^b Dans l'étude 05, l'indice BICLA n'a pas été formellement évalué dans un schéma d'analyse prédéfini.

^c À la suite de l'examen des résultats de l'étude 05, qui n'a pas permis de mesurer un avantage thérapeutique statistiquement significatif en utilisant la réponse SRI-4 (voir le tableau 8), le critère d'évaluation principal de l'étude 04 a été modifié pour passer de la réponse SRI-4 à la réponse BICLA à la semaine 52.

BICLA : British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (évaluation composite du lupus fondée sur le BILAG); BILAG : British Isles Lupus Assessment Group (groupe d'évaluation du lupus des îles Britanniques); SLEDAI-2K : Indice d'activité du lupus érythémateux disséminé 2000.

La figure 1 montre la proportion de sujets ayant une réponse BICLA au fil du temps dans l'étude 04.

Figure 1 Proportion (%) de sujets ayant une réponse BICLA au fil du temps dans l'étude 04

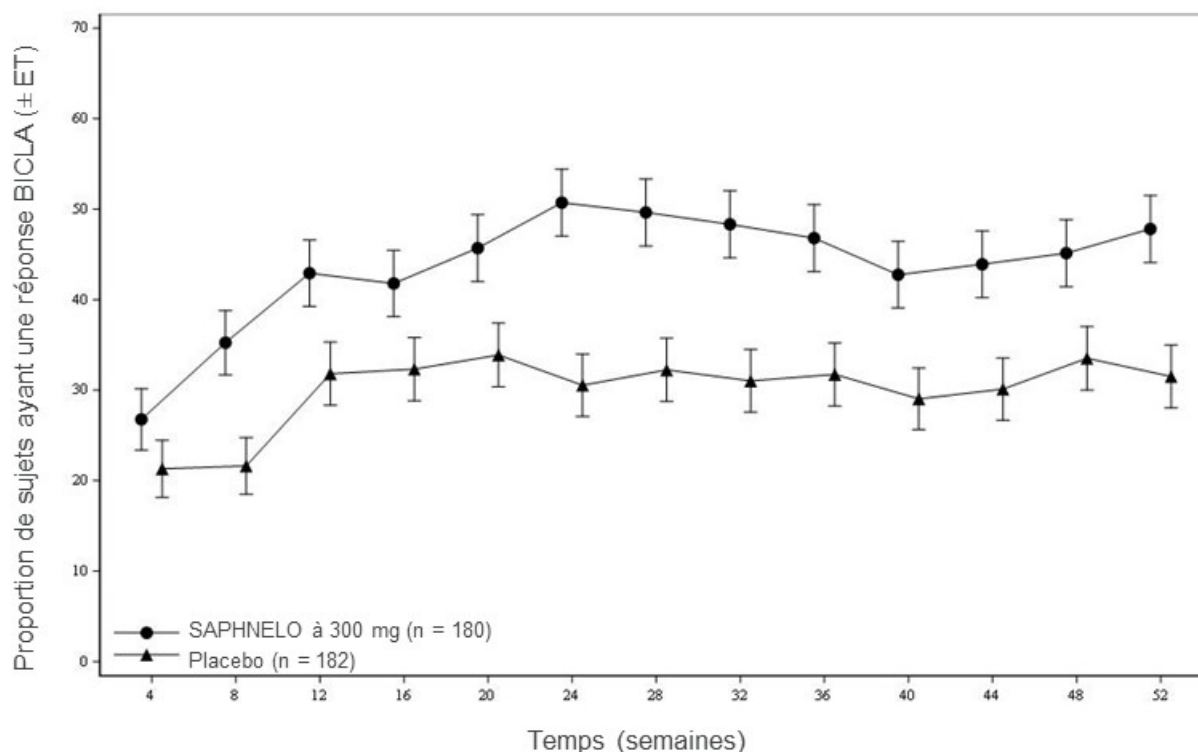


Tableau 8 Résultats des études 05 et 04 : réponse SRI-4 à la semaine 52

Résultats des études de réponse SRI-4 à 300 mg				
	Étude 05		Étude 04	
Critère d'évaluation de l'efficacité	SAPHNELO à 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	SAPHNELO à 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)
Taux de réponse SRI-4 ^a				
Répondants, n (%)	88 (49,0)	79 (43,0)	100 (55,5)	68 (37,3)
Différence dans les taux de réponse (IC à 95 %)	6,0 (-4,2 à 16,2) ^b		18,2 (8,1 à 28,3) ^c	
Composantes de la réponse SRI-4 ^a				
Amélioration du score SLEDAI-2K, n (%)	89 (49,4)	80 (43,5)	101 (56,1)	71 (39,0)

	Étude 05		Étude 04	
Critère d'évaluation de l'efficacité	SAPHNELO à 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	SAPHNELO à 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)
Absence d'aggravation du score BILAG, n (%)	119 (66,1)	105 (57,1)	125 (69,4)	94 (51,6)
Absence d'aggravation de l'évaluation globale du médecin, n (%)	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)

Les taux de réponse, la différence associée et l'IC à 95 % ont été calculés à l'aide de l'approche Cochran-Mantel-Haenszel ajustée pour tenir compte des facteurs de stratification. Les pourcentages indiqués pour les composantes ne sont pas ajustés.

Tous les patients ont reçu le produit expérimental en plus du traitement standard.

Les systèmes organiques de l'indice SLEDAI-2K les plus souvent touchés au départ étaient les systèmes cutanéomuqueux, musculosquelettique et immunitaire.

- ^a Les patients ayant abandonné le traitement ou ayant utilisé des médicaments à usage restreint au-delà du seuil autorisé par le protocole ont été considérés comme des non-répondants. Par souci de cohérence, les résultats de l'étude 05 qui ont été présentés correspondent à l'analyse *a posteriori* effectuée en tenant compte des seuils de médicaments à usage restreint définis dans l'étude 04.
- ^b Dans l'étude 05, le taux de réponse SRI-4 à la semaine 52 était le critère d'évaluation principal prédéfini.
- ^c Dans l'étude 04, le taux de réponse SRI-4 n'a pas été formellement évalué dans un schéma d'analyse prédéfini.

SRI-4 : SLE (systemic lupus erythematosus) Responder Index-4 (indice de réponse du LED [LED : lupus érythémateux disséminé] d'au moins 4 points); BILAG : British Isles Lupus Assessment Group ; SLEDAI-2K : indice d'activité du lupus érythémateux disséminé 2000 (systemic lupus erythematosus disease activity 2000).

Effet sur la corticothérapie concomitante : Chez les 47 % de patients (n = 170) de l'étude 04 prenant au départ des CSO à ≥ 10 mg/jour, 51,5 % (45/87) des patients du groupe SAPHNELO comparativement à 30,2 % (25/83) des patients du groupe placebo ont pu réduire leur dose de CSO à $\leq 7,5$ mg/jour à la semaine 40, et cette baisse s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 (différence de 21,2 % [IC à 95 % : 6,8 à 35,7]).

Effet sur les poussées de LED : Une poussée était définie comme l'apparition d'une grave activité de la maladie (BILAG-A) dans un ou plusieurs nouveaux systèmes organiques, ou l'apparition d'une activité modérée de la maladie (BILAG-B) dans 2 nouveaux systèmes organiques ou plus par rapport à la visite précédente. Dans l'étude 04, le taux annualisé de poussées a été de 0,43 dans le groupe SAPHNELO et de 0,64 dans le groupe placebo (rapport des taux de 0,67 [IC à 95 % : 0,48 à 0,94]).

Étude 09

L'efficacité à long terme de l'anifrolumab a été évaluée chez les patients qui ont reçu l'anifrolumab à 300 mg ou un placebo lors d'un essai clinique initial et qui ont continué de recevoir le même traitement durant l'étude de prolongation de longue durée (anifrolumab : n = 257; placebo : n = 112). Parmi ces patients, 69 % recevant l'anifrolumab (177/257) et 46 % recevant le placebo (52/112) ont complété un total de 4 ans de traitement. À la semaine 208, l'indice SLEDAI-2K moyen était respectivement de 3,4 (0,30) et de 4,2 (0,47) chez les patients recevant l'anifrolumab (n = 140) et chez ceux recevant le placebo (n = 44).

Lupus érythémateux disséminé (LED) – Administration sous-cutanée

Plan et caractéristiques démographiques des études

Tableau 9 Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement du LED par voie sous-cutanée

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge (plage)	Sexe
D3465C00001 «Étude 01» (TULIP SC)	Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	SAPHNELO à 120 mg ou placebo, voie sous-cutanée, une fois par semaine pendant 52 semaines (52 doses)	109 (120 mg) 111 (placebo)	19 à 70 ans	Féminin : 86,2 % (SAPHNELO) Féminin : 91,9 % (placebo)

L'étude 01 était un essai clinique multicentrique de 52 semaines à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'anifrolumab administré une fois par semaine par injection sous-cutanée. Tous les patients avaient ≥ 18 ans et < 70 ans, avaient reçu un diagnostic de LED selon les critères de classification de l'American College of Rheumatology (version révisée de 1997) et présentaient une maladie modérée à grave, un score de ≥ 6 points au SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* [indice d'activité du LED 2000]), une atteinte organique d'après l'évaluation du score BILAG (British Isles Lupus Assessment Group [groupe d'évaluation du lupus des îles britanniques] (au moins un score BILAG A, ou pas de score A, mais au moins deux score B) et un score de ≥ 1 à l'évaluation globale du médecin, malgré le fait qu'ils recevaient le traitement standard du LED, soit une association de CSO, d'antipaludiques et/ou d'immunosuppresseurs ou l'un de ces médicaments en monothérapie au départ. Les patients ont poursuivi le traitement qu'ils recevaient pour le LED à des doses stables au cours des essais cliniques, à l'exception des CSO (prednisone ou l'équivalent) pour lesquels la diminution progressive faisait partie du protocole. Les patients atteints d'une néphropathie lupique grave active ou d'un lupus du système nerveux central grave actif ont été exclus. L'utilisation d'autres agents biologiques et de cyclophosphamide n'était pas autorisée durant les essais cliniques; les patients recevant d'autres traitements biologiques devaient se soumettre à une période de sevrage thérapeutique d'au moins 5 demi-vies avant leur admission à l'étude. L'étude 01 a été menée dans 16 pays en Amérique du Nord, en Amérique du Sud et en Asie. Les patients ont été répartis de manière aléatoire (1:1) pour recevoir, soit 120 mg d'anifrolumab, soit le placebo par injection sous-cutanée une fois par semaine.

L'efficacité de l'administration sous-cutanée une fois par semaine de l'anifrolumab a été évaluée par une analyse intermédiaire planifiée au moment où 220 patients répartis de manière aléatoire ont terminé les 52 semaines de l'étude ou se sont retirés de l'étude. Parmi ces patients, 89 % étaient des femmes, 78 % étaient de race blanche, 7 % étaient d'origine asiatique, et 4 % étaient noirs/afro-américains. L'âge médian était de 43 ans (min.-max. : 19 à 70 ans). Au départ, 67 % présentaient un score d'activité de la maladie élevé (score SLEDAI 2K ≥ 10), 43 % présentaient une atteinte grave (BILAG A) dans au moins un système organique, et 55 % présentaient une atteinte modérée (BILAG B) dans au moins deux systèmes organiques. Les systèmes organiques le plus fréquemment touchés (BILAG A ou B au départ) étaient les systèmes musculosquelettique (95 %) et cutanéomuqueux (92 %); 2 % des patients

présentaient des manifestations cardiorespiratoires et 2 %, des manifestations rénales. Au départ, 95 % des patients étaient séropositifs pour les anticorps antinucléaires (AAN), et 40 % avaient des anticorps anti-ADN double brin; enfin, 33 % des patients présentaient un faible taux de C3, et 24 % avaient un faible taux de C4. Le traitement de fond standard du LED comprenait des CSO (82 %; dose quotidienne moyenne [prednisone ou l'équivalent) : 9,8 mg), des immunosuppresseurs (56 %) et des antipaludiques (80 %). Au cours des semaines 8 à 40, les patients recevant une dose de CSO ≥ 10 mg/jour au départ devaient réduire leur dose jusqu'à $\leq 7,5$ mg/jour, sauf en cas d'aggravation de l'activité de la maladie.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du score SLEDAI 2K au départ (< 10 vs ≥ 10 points), de la dose de CSO le jour 1 (< 10 mg/jour vs ≥ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent) et des résultats du test de signature génique de l'interféron de type 1 (élevée vs faible).

Le principal critère d'évaluation était la réduction de l'activité globale de la maladie à la semaine 52, mesurée par la réponse BICLA, qui était définie selon les critères suivants :

- Réduction de tous les scores BILAG-2004 A au départ à B, C ou D et des scores BILAG-2004 B au départ à C ou D, sans aggravation du score BILAG-2004 dans d'autres systèmes organiques (définie comme ≥ 1 nouveau score BILAG-2004 A ou ≥ 2 nouveaux scores BILAG-2004 B).
- Absence d'aggravation du score SLEDAI-2K, définie comme une augmentation par rapport au départ de > 0 point du score SLEDAI-2K.
- Absence d'aggravation de l'activité du lupus chez le patient par rapport au départ, définie comme une augmentation de $\geq 0,30$ point sur l'échelle visuelle analogique de l'évaluation globale du médecin à 3 points.

Résultats de l'étude

Les résultats de l'analyse intermédiaire relatifs à l'efficacité sont résumés au tableau 10.

Tableau 10 Résultats de l'étude 01 (analyse intermédiaire) : taux de réponse BICLA à la semaine 52

	SAPHNELO à 120 mg (n = 109)	Placebo (m = 111)
Taux de réponse BICLA		
Répondeur, n (%) ^a	65 (59,3)	47 (42,6)
Différence quant au taux de réponse (IC à 95 %)	16,7 % (3,6, 29,8)	
Valeur <i>p</i> (bilatérale)*	0,0126	
Composant de la réponse BICLA		
Amélioration du score BILAG, n (%)	65 (59,4)	47 (42,7)
Pas d'aggravation du score SLEDAI-2K, n (%)	81 (74,1)	77 (69,5)
Pas d'aggravation de l'évaluation globale du médecin, n (%)	81 (74,2)	80 (71,7)

Tous les patients ont reçu le produit à l'étude en appoint à un traitement standard.

Les taux de réponse, la différence associée et l'intervalle de confiance à 95 % étaient calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté en fonction des facteurs de stratification.

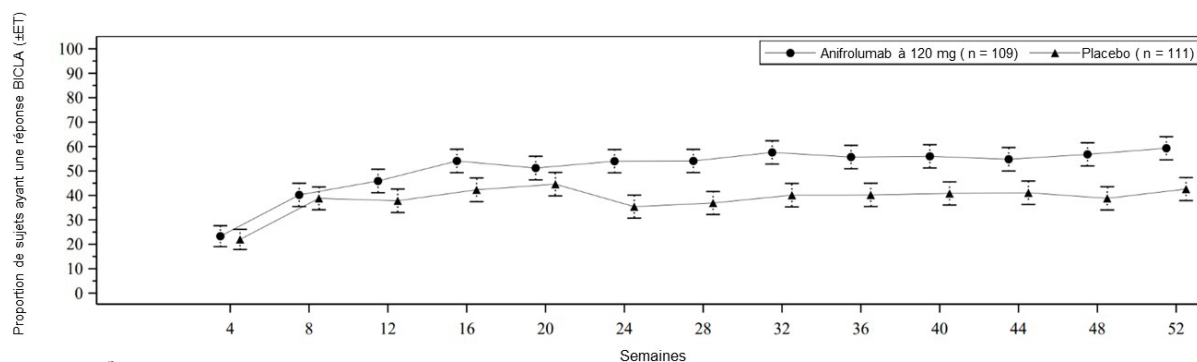
^a Sont considérés comme non répondeurs les patients qui ont reçu des médicaments à usage restreint au-delà des seuils autorisés par le protocole, qui ont arrêté le traitement ou qui sont décédés.

* Le seuil de signification statistique bilatéral de 0,0354 a été atteint.

BICLA : British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (évaluation composite du lupus fondée sur le BILAG); BILAG : British Isles Lupus Assessment Group (groupe d'évaluation du lupus des îles Britanniques); SLEDAI-2K : Indice d'activité du lupus érythémateux disséminé 2000.

La figure 2 montre la proportion de sujets ayant une réponse BICLA au fil du temps dans l'étude 01.

Figure 2 Proportion (%) de sujets ayant une réponse BICLA au fil du temps dans l'étude 01



Les principaux critères d'évaluation secondaires, soit une réponse BICLA pendant la prise d'une dose faible (ou réduite) de CSO jusqu'à la semaine 52 et le temps écoulé avant l'obtention d'une première réponse BICLA soutenue jusqu'à la semaine 52, montraient des améliorations chez les patients traités par l'anifrolumab comparativement aux patients ayant reçu le placebo, alors que le temps écoulé avant la première poussée montrait une réduction du risque avec l'anifrolumab par rapport au placebo.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 9 mois, des macaques de Buffon ont reçu un véhicule ou l'anifrolumab à des doses de 5 ou 50 mg/kg par voie intraveineuse une fois par semaine et à des doses de 15 ou 60 mg/kg par voie sous-cutanée une fois par semaine (5 ou 58 fois et 14 ou 52 fois, respectivement, l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] selon l'ASC). À la fin de la phase d'administration de 9 mois, 2 mâles ayant reçu 50 mg/kg/dose par voie intraveineuse ont présenté une inflammation des artères (artérite) liée à la substance évaluée dans plusieurs organes. À la fin de la période de rétablissement de 12 semaines, 3 mâles (un par groupe ayant reçu 5 mg/kg/dose par voie intraveineuse, 50 mg/kg/dose par voie intraveineuse et 60 mg/kg/dose par voie sous-cutanée) ont présenté une inflammation des artères liée à la substance évaluée dans plusieurs organes, bien que moins prononcée et moins répandue. D'après l'inflammation artérielle observée, la dose sans effet nocif observable (DSENO) a été établie à 15 mg/kg/jour pour l'anifrolumab administré par voie sous-cutanée, mais n'a pas pu être déterminée pour l'anifrolumab administré par voie intraveineuse.

Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été réalisée avec l'anifrolumab.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec l'anifrolumab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Toxicité pour le développement

Dans une étude du développement prénatal et postnatal, on a administré à des macaques de Buffon femelles gravides des doses de 30 ou de 60 mg/kg d'anifrolumab par voie intraveineuse (environ 12 ou 18 fois l'exposition à la DMRH selon l'ASC) à partir du 20^e jour de gestation, une fois toutes les 2 semaines par la suite, et pendant toute la gestation jusqu'au 1^{er} mois après la mise bas (environ le 28^e jour de lactation). Les femelles ayant reçu l'anifrolumab ont présenté une fréquence accrue de perte embryofœtale par rapport aux témoins (fréquences respectives de 1/16 [6 %], 5/17 [29 %] et 3/16 [19 %] dans les groupes ayant reçu le véhicule, de faibles doses et des doses élevées). Ces fréquences se situaient dans les limites des valeurs témoins antérieures. La pertinence de ces observations pour l'être humain est inconnue. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les mères ou leurs petits.

Fertilité

Les effets sur la fertilité des mâles et des femelles n'ont pas été directement évalués dans des études animales. Au cours des études de doses répétées de 9 mois effectuées chez le macaque de Buffon à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg par voie intraveineuse ou jusqu'à 60 mg/kg par voie sous-cutanée administrées une fois par semaine, des mesures indirectes de la fertilité des mâles et des femelles ont été obtenues en se fondant sur l'analyse du sperme, la stadification de la spermatogenèse, le cycle menstruel, le poids des organes et l'examen histopathologique des organes reproducteurs. Un mâle dans chacun des groupes exposés à une dose élevée administrée par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée a présenté une altération de la spermatogenèse et/ou une dégénérescence des tubes séminifères; la possibilité d'un effet lié au médicament n'a pu être exclue.

Renseignements destinés aux patient·e·s – Voie intraveineuse

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

Pr **SAPHNELO®**

Anifrolumab pour injection, perfusion intraveineuse

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui recevra **SAPHNELO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **SAPHNELO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert SAPHNELO :

SAPHNELO est utilisé pour le traitement du :

- lupus évolutif (lupus érythémateux disséminé, LED) chez les adultes dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par d'autres traitements de référence (corticostéroïdes oraux et/ou immunosuppresseurs et/ou antipaludiques). Vous recevrez SAPHNELO ainsi que votre traitement standard contre le lupus.

Le lupus est une maladie au cours de laquelle le système immunitaire (le système qui combat les infections) s'attaque à vos propres cellules et à vos tissus, provoquant de l'inflammation et des lésions à vos organes. Il peut affecter presque tous les organes du corps, y compris la peau, les articulations, les reins, le cerveau et d'autres organes, et peut causer des douleurs, des éruptions cutanées, de la fatigue, une enflure des articulations et de la fièvre.

Comment fonctionne SAPHNELO :

SAPHNELO contient de l'anifrolumab, un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée) qui bloque l'activité d'un groupe de protéines appelées interférons de type I (IFN). Les interférons de type I sont présents en grande quantité chez les personnes atteintes de lupus et leur blocage peut réduire l'inflammation qui provoque les signes et les symptômes du lupus.

SAPHNELO peut réduire l'activité du lupus et le nombre de poussées de la maladie. Si vous prenez des médicaments appelés «corticostéroïdes oraux», l'utilisation de SAPHNELO peut également permettre à votre professionnel de la santé de réduire votre dose quotidienne de corticostéroïdes oraux nécessaires pour maîtriser le lupus.

Les ingrédients de SAPHNELO sont :

Ingrédient médicamenteux : anifrolumab

Ingrédients non médicamenteux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorhydrate de L-lysine, polysorbate 80, tréhalose dihydraté et eau pour injection

SAPHNELO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour perfusion : 300 mg / 2 mL (150 mg / mL) par fiole.

Chaque boîte contient 1 fiole.

N'utilisez pas SAPHNELO dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'anifrolumab ou à l'un des autres ingrédients de SAPHNELO. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir SAPHNELO.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SAPHNELO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous pensez avoir déjà fait une réaction allergique à ce médicament.
- Si vous avez une infection ou des symptômes d'infection.
- Si vous avez une infection de longue durée (chronique) ou une infection qui ne cesse de revenir.
- Si vous avez eu ou avez un cancer.
- Si vous avez récemment reçu ou si vous prévoyez recevoir un vaccin (immunisation). Certains types de vaccins ne doivent pas vous être administrés pendant votre traitement par SAPHNELO.

Autres mises en garde :**Infections**

- Vous pourriez être plus à risque de contracter une infection lorsque vous êtes traité par SAPHNELO, y compris une infection des voies respiratoires et le zona.
- Les signes d'infections peuvent comprendre de la fièvre ou des symptômes pseudogrippaux, des douleurs musculaires, une toux, de l'essoufflement, une sensation de brûlure lorsque vous urinez ou le besoin d'uriner plus souvent que d'habitude, de la diarrhée ou des douleurs à l'estomac, un zona (une éruption cutanée avec rougeur qui peut causer de la douleur et une sensation de brûlure). Informez votre professionnel de la santé dès que possible si vous remarquez des signes indiquant une infection.

Grossesse

- Avant de commencer un traitement par SAPHNELO, avisez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte. Votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez recevoir SAPHNELO.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous prévoyez devenir enceinte pendant que vous prenez SAPHNELO. On ignore si SAPHNELO peut être nocif pour votre bébé à naître.
- Si vous tombez enceinte pendant le traitement par SAPHNELO, avisez votre professionnel de la santé. Il vous indiquera si vous devez cesser le traitement par SAPHNELO.

Allaitement

- Avant de commencer un traitement par SAPHNELO, avisez votre professionnel de la santé si vous allaitez. On ignore si SAPHNELO passe dans le lait maternel. Votre professionnel de la santé vous indiquera si vous devez cesser le traitement par SAPHNELO pendant que vous allaitez ou si vous devez cesser d'allaiter.

Enfants et adolescents

- SAPHNELO ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec SAPHNELO :

- Certains types de vaccins. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé avant ou pendant la prise de SAPHNELO.

Comment utiliser SAPHNELO :

Un professionnel de la santé vous administrera SAPHNELO, par perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte dans une veine) sur une période de 30 minutes, toutes les 4 semaines.

Dose habituelle :

La dose recommandée de SAPHNELO est de 300 mg, administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes, toutes les 4 semaines.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de SAPHNELO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir SAPHNELO, appelez votre professionnel de la santé le plus tôt possible pour prendre un nouveau rendez-vous.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de SAPHNELO :

Lorsque vous recevez SAPHNELO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si tel est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Infections des voies respiratoires supérieures (y compris infections du nez ou de la gorge, mal de gorge et rhume)
- Infection des poumons (bronchite)
- Infections des voies respiratoires
- Douleurs aux articulations

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévéres seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Hypersensibilité (réactions allergiques) ou une réaction à la perfusion/l'injection : • Respiration sifflante • Démangeaisons • Éruption cutanée • Urticaire • Nausées • Céphalées • Étourdissements		✓	
Herpès zoster (zona)		✓	
Peu fréquent			
Anaphylaxie (réaction allergique grave) : • Enflure du visage, de la langue ou de la bouche • Difficulté à respirer • Évanouissement, étourdissements, sensation de tête légère (en raison d'une chute de la tension artérielle)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Votre professionnel de la santé se chargera de conserver et de manipuler la fiole SAPHNELO pour usage intraveineux.

N'utilisez pas ce médicament après la date limite indiquée après les lettres «EXP» figurant sur l'étiquette et sur la boîte. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué. Conservez entre 2 et 8 °C (dans un réfrigérateur). Ne congelez pas ou n'agitez pas le médicament et ne l'exposez pas à la chaleur. Conservez dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière. Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément aux exigences locales en vigueur.

Pour en savoir plus sur SAPHNELO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca/fr), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patient·e·s présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca/fr.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

Date d'approbation : 2026-03-23

SAPHNELO® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.



Renseignements destinés aux patient·e·s – Voie sous-cutanée

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

Pr **SAPHNELO®**

Anifrolumab injectable, voie sous-cutanée

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra ou recevra **SAPHNELO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **SAPHNELO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert SAPHNELO :

SAPHNELO est utilisé pour le traitement du :

- lupus évolutif (lupus érythémateux disséminé, LED) chez les adultes dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par d'autres traitements de référence (corticostéroïdes oraux et/ou immunosuppresseurs et/ou antipaludiques). Vous recevrez SAPHNELO ainsi que votre traitement standard contre le lupus.

Le lupus est une maladie au cours de laquelle le système immunitaire (le système qui combat les infections) s'attaque à vos propres cellules et à vos tissus, provoquant de l'inflammation et des lésions à vos organes. Il peut affecter presque tous les organes du corps, y compris la peau, les articulations, les reins, le cerveau et d'autres organes, et peut causer des douleurs, des éruptions cutanées, de la fatigue, une enflure des articulations et de la fièvre.

Comment fonctionne SAPHNELO :

SAPHNELO contient de l'anifrolumab, un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée) qui bloque l'activité d'un groupe de protéines appelées interférons de type I (IFN). Les interférons de type I sont présents en grande quantité chez les personnes atteintes de lupus et leur blocage peut réduire l'inflammation qui provoque les signes et les symptômes du lupus.

SAPHNELO peut réduire l'activité du lupus et le nombre de poussées de la maladie. Si vous prenez des médicaments appelés «corticostéroïdes oraux», l'utilisation de SAPHNELO peut également permettre à votre professionnel de la santé de réduire votre dose quotidienne de corticostéroïdes oraux nécessaires pour maîtriser le lupus.

Les ingrédients de SAPHNELO sont :

Ingrédient médicamenteux : anifrolumab

Ingrédients non médicamenteux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorhydrate de L-lysine, polysorbate 80, tréhalose dihydraté et eau pour injection

SAPHNELO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour injection : 120 mg / 0,8 mL (150 mg / mL) par auto-injecteur.

Chaque boîte contient 4 auto-injecteurs.

N'utilisez pas SAPHNELO dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'anifrolumab ou à l'un des autres ingrédients de SAPHNELO. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir SAPHNELO.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SAPHNELO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous pensez avoir déjà fait une réaction allergique à ce médicament.
- Si vous avez une infection ou des symptômes d'infection.
- Si vous avez une infection de longue durée (chronique) ou une infection qui ne cesse de revenir.
- Si vous avez eu ou avez un cancer.
- Si vous avez récemment reçu ou si vous prévoyez recevoir un vaccin (immunisation). Certains types de vaccins ne doivent pas vous être administrés pendant votre traitement par SAPHNELO.

Autres mises en garde :**Infections**

- Vous pourriez être plus à risque de contracter une infection lorsque vous êtes traité par SAPHNELO, y compris une infection des voies respiratoires et le zona.
- Les signes d'infections peuvent comprendre de la fièvre ou des symptômes pseudogrippaux, des douleurs musculaires, une toux, de l'essoufflement, une sensation de brûlure lorsque vous urinez ou le besoin d'uriner plus souvent que d'habitude, de la diarrhée ou des douleurs à l'estomac, un zona (une éruption cutanée avec rougeur qui peut causer de la douleur et une sensation de brûlure). Informez votre professionnel de la santé dès que possible si vous remarquez des signes indiquant une infection.

Grossesse

- Avant de commencer un traitement par SAPHNELO, avisez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte. Votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez recevoir SAPHNELO.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous prévoyez devenir enceinte pendant que vous prenez SAPHNELO. On ignore si SAPHNELO peut être nocif pour votre bébé à naître.
- Si vous tombez enceinte pendant le traitement par SAPHNELO, avisez votre professionnel de la santé. Il vous indiquera si vous devez cesser le traitement par SAPHNELO.

Allaitement

- Avant de commencer un traitement par SAPHNELO, avisez votre professionnel de la santé si vous allaitez. On ignore si SAPHNELO passe dans le lait maternel. Votre professionnel de la santé vous indiquera si vous devez cesser le traitement par SAPHNELO pendant que vous allaitez ou si vous devez cesser d'allaiter.

Enfants et adolescents

- SAPHNELO ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec SAPHNELO :

- Certains types de vaccins. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé avant ou pendant la prise de SAPHNELO.

Comment utiliser SAPHNELO :

- Prenez toujours ce médicament en suivant les directives de votre professionnel de la santé à la lettre. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez vous injecter SAPHNELO vous-même ou si un proche aidant doit vous faire l'injection. Votre équipe de soins de santé devrait vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment utiliser correctement l'auto-injecteur de SAPHNELO avant que vous commenciez à vous en servir.
- Injectez SAPHNELO une fois par semaine, de préférence le même jour chaque semaine. Mettez un rappel dans un calendrier pour ne pas oublier votre dose hebdomadaire.
- Lisez le Mode d'emploi expliquant comment utiliser SAPHNELO avant de vous en servir et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements.
- Votre professionnel de la santé décidera si vous devez arrêter de recevoir SAPHNELO. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose recommandée est de 120 mg, administrée par injection sous-cutanée (sous la peau) une fois par semaine.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de SAPHNELO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre SAPHNELO, injectez votre dose dès que vous constatez l'oubli. Continuez ensuite de faire vos injections une fois par semaine, le même jour que celui où vous avez injecté la dose oubliée ou bien le jour prévu comme à l'habitude si au moins trois jours séparent deux injections. Si vous ne savez pas quand faire votre injection de SAPHNELO, appelez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de SAPHNELO :

Lorsque vous prenez ou recevez SAPHNELO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si tel est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Infections des voies respiratoires supérieures (y compris infections du nez ou de la gorge, mal de gorge et rhume)
- Infection des poumons (bronchite)
- Infections des voies respiratoires
- Douleurs aux articulations

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévéres seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Hypersensibilité (réactions allergiques) ou une réaction à la perfusion/l'injection : • Respiration sifflante • Démangeaisons • Éruption cutanée • Urticaire • Nausées • Céphalées • Étourdissements		✓	
Herpès zoster (zona)		✓	
Peu fréquent			
Anaphylaxie (réaction allergique grave) : • Enflure du visage, de la langue ou de la bouche • Difficulté à respirer • Évanouissement, étourdissements, sensation de tête légère (en raison d'une chute de la tension artérielle)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez entre 2 et 8 °C (dans un réfrigérateur).
- Ne congelez pas ou n'agitez pas le médicament et ne l'exposez pas à la chaleur.
- Conservez dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière.
- Au besoin, l'auto-injecteur SAPHNELO peut être conservé à température ambiante (20 à 25 °C) pendant un maximum de 7 jours, à l'abri de la lumière. Il ne faut pas remettre l'auto-injecteur SAPHNELO dans le réfrigérateur lorsqu'il a atteint la température ambiante. Si l'auto-injecteur SAPHNELO n'est pas utilisé dans les 7 jours à température ambiante, il faut le jeter.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date limite indiquée après les lettres «EXP» figurant sur l'étiquette et sur la boîte. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.

Pour en savoir plus sur SAPHNELO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca/fr), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patient·e·s présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca/fr.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

Date d'approbation : 2026-03-23

SAPHNELO® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.



Mode d'emploi – Auto-injecteur

Pr **SAPHNELO®**

Anifrolumab injectable

Solution pour injection sous-cutanée dans un auto-injecteur à usage unique

Ce mode d'emploi contient des renseignements sur la façon d'injecter SAPHNELO à l'aide de l'auto-injecteur.

Lire ce mode d'emploi avant de commencer à utiliser l'auto-injecteur SAPHNELO et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements. Ce document ne remplace pas une conversation avec votre professionnel de la santé au sujet de votre maladie ou de votre traitement.

Votre professionnel de la santé doit vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment utiliser l'auto-injecteur SAPHNELO correctement. Si vous ou votre aidant avez des questions, parlez-en à votre professionnel de la santé. L'auto-injecteur SAPHNELO doit uniquement être administré sous forme d'injection sous-cutanée (sous la peau).

Renseignements importants sur la conservation et mises en garde

Conservation :

- **Conserver l'auto-injecteur SAPHNELO au réfrigérateur entre 2 et 8 °C dans la boîte d'origine pour protéger le médicament de la lumière.** Au besoin, l'auto-injecteur SAPHNELO peut être conservé à température ambiante entre 20 et 25 °C pendant un maximum de 7 jours, à l'abri de la lumière.
- **Ne pas** remettre l'auto-injecteur SAPHNELO dans le réfrigérateur lorsqu'il a atteint la température ambiante. Si l'auto-injecteur SAPHNELO n'est pas utilisé dans les 7 jours à température ambiante, il faut le jeter.
- Chaque auto-injecteur SAPHNELO contient 1 dose pour un usage unique. **Ne pas** partager l'auto-injecteur SAPHNELO avec une autre personne.
- **Garder l'auto-injecteur SAPHNELO et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.**

Mises en garde importantes :

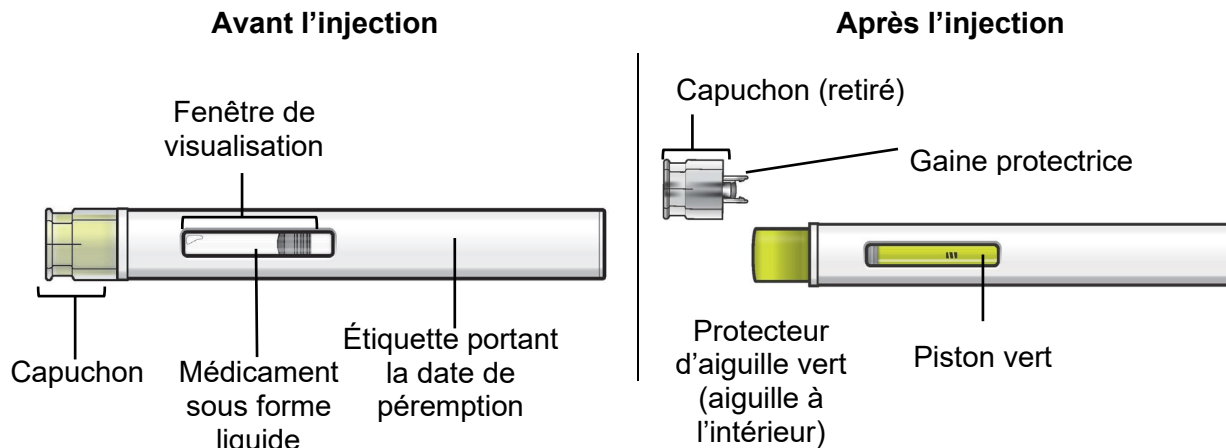
- **Ne pas** utiliser l'auto-injecteur SAPHNELO dans les cas suivants :
 - S'il a été congelé ou exposé à la chaleur.
 - S'il a été échappé, endommagé, ou semble avoir été altéré.
- **Ne pas** agiter l'auto-injecteur SAPHNELO.

Si l'une des situations ci-dessus se présente, jeter l'auto-injecteur SAPHNELO dans un contenant résistant aux perforations pour l'élimination des objets pointus et tranchants, et utiliser un nouvel auto-injecteur SAPHNELO.

- Chaque auto-injecteur SAPHNELO contient 1 dose pour un usage unique. **Ne pas** partager l'auto-injecteur SAPHNELO avec une autre personne.
- Injecter SAPHNELO une fois par semaine, de préférence le même jour chaque semaine. Mettre un rappel dans un calendrier pour ne pas oublier votre dose hebdomadaire.

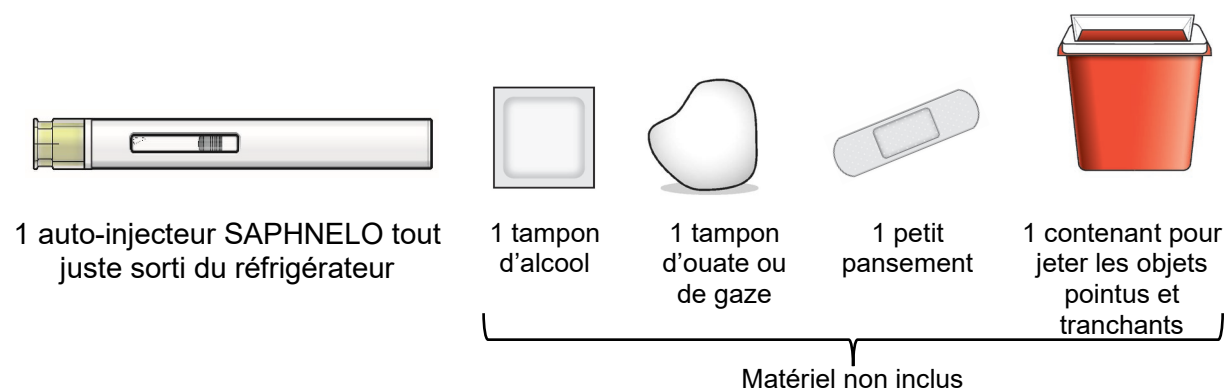
Parties de l'auto-injecteur SAPHNELO

- **Ne pas** retirer le capuchon avant d'être prêt à faire l'injection de SAPHNELO.
- **Ne pas** toucher au protecteur d'aiguille vert.



Préparation de l'injection avec l'auto-injecteur SAPHNELO

Étape 1 – Rassembler le matériel pour l'injection



Voir l'étape 10 pour savoir comment jeter l'auto-injecteur SAPHNELO après son utilisation.

Étape 2 – Retirer l’auto-injecteur SAPHNELO de la boîte et attendre 60 minutes

- Choisir une surface de travail propre, bien éclairée et plane, comme une table.
- **Vérifier la date de péremption (EXP) sur la boîte.**
 - **Ne pas** utiliser l’auto-injecteur si la date de péremption est passée.
- Vérifier si la boîte est endommagée.
 - **Ne pas** utiliser l’auto-injecteur si la boîte semble endommagée.

Ouvrir la boîte et retirer un auto-injecteur SAPHNELO en le saisissant délicatement par le milieu.

- Conserver les auto-injecteurs SAPHNELO restants dans la boîte et les remettre dans le réfrigérateur.

Laisser SAPHNELO à température ambiante pendant 60 minutes avant l’injection.

- **Ne pas** tenter de réchauffer l’auto-injecteur SAPHNELO d’une autre façon quelconque. Par exemple, **ne pas** le réchauffer au micro-ondes **ni** dans l’eau chaude, et **ne pas** le placer sous les rayons directs du soleil ou à proximité d’autres sources de chaleur.



Étape 3 – Inspecter l’auto-injecteur SAPHNELO

Vérifier la date de péremption sur l’auto-injecteur SAPHNELO.

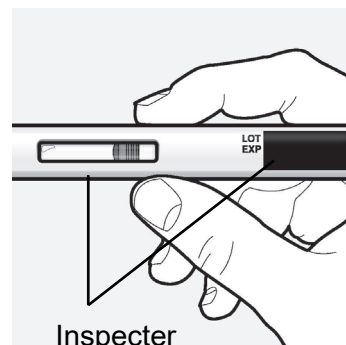
- **Ne pas** utiliser l’auto-injecteur si la date de péremption est passée.

Vérifier si l’auto-injecteur SAPHNELO est endommagé.

- **Ne pas** utiliser l’auto-injecteur s’il est endommagé.

Vérifier le liquide par la fenêtre de visualisation.

- Le liquide doit être limpide et incolore à jaune pâle.
- **Ne pas** utiliser si le liquide est trouble ou a changé de couleur, ou si des particules sont visibles.
- La présence de petites bulles d’air dans le liquide est normale. **Ne pas** essayer d’enlever les bulles d’air.



Injection de SAPHNELO à l'aide de l'auto-injecteur

Étape 4 – Choisir le point d'injection

Vous ou votre aidant pouvez injecter SAPHNELO sur le devant de votre cuisse ou dans la partie inférieure de votre ventre (abdomen).

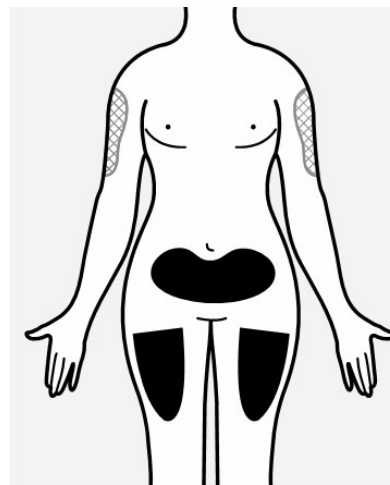
Un aidant peut également vous donner l'injection dans le haut du bras.

Ne pas essayer de s'injecter le produit soi-même dans le haut du bras.

Choisir un point d'injection qui est situé à au moins 3 cm du dernier point d'injection.

Ne pas injecter :

- dans une zone de 5 cm autour du nombril;
- là où la peau est rouge, chaude, sensible, meurtrie, squameuse ou dure;
- dans une cicatrice ou une zone de peau abîmée, décolorée ou tatouée;
- à travers les vêtements.



 Injection par un aidant

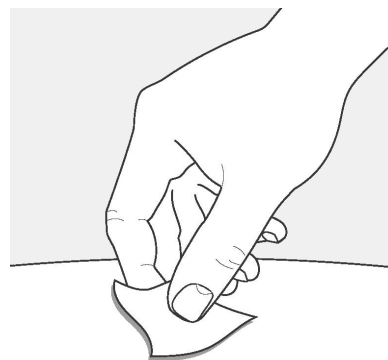
 Auto-injection ou injection par un aidant

Étape 5 – Se laver les mains et nettoyer le point d'injection

Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Nettoyer le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool ou à l'eau et au savon. Laisser la zone sécher à l'air.

- **Ne pas** toucher au point d'injection nettoyé une autre fois ou ne pas souffler dessus avant l'injection.



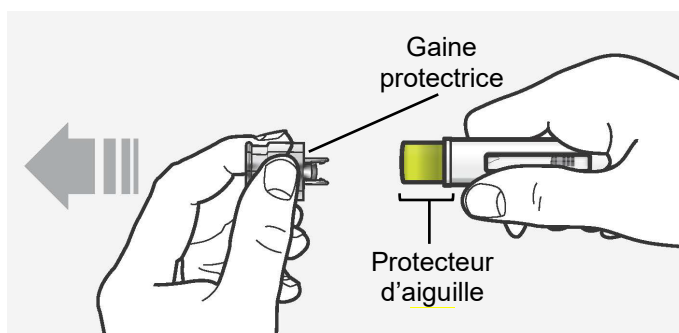
Étape 6 – Retirer le capuchon

Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt à procéder à l'injection.

Retirer le capuchon.

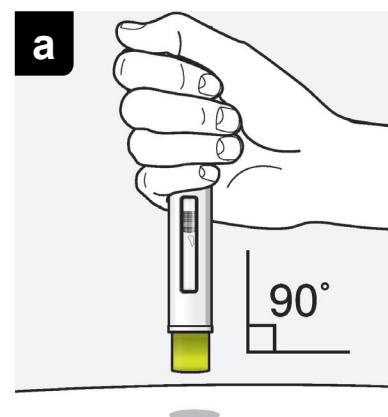
- L'auto-injecteur SAPHNELO est maintenant déverrouillé et est prêt pour l'injection.
- **Ne pas** toucher au protecteur d'aiguille vert ni à l'aiguille à l'intérieur.
- **Ne pas** replacer le capuchon sur l'auto-injecteur SAPHNELO. Cela pourrait déclencher la sortie prématurée du médicament ou endommager l'auto-injecteur SAPHNELO.

Passer à l'étape 7 tout de suite après avoir retiré le capuchon.



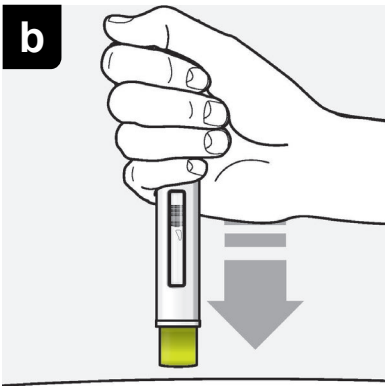
Étape 7 – Injection de SAPHNELO

- Injecter SAPHNELO à l'aide de l'auto-injecteur en suivant les étapes illustrées aux figures a, b, c et d.
- Pour administrer une dose complète, **appuyer sur l'auto-injecteur SAPHNELO et le maintenir enfoncé pendant environ 15 secondes** jusqu'à ce que le piston vert remplisse la fenêtre de visualisation.
- Un **premier «clic»** pourrait se faire entendre au début de l'injection et un **deuxième «clic»** à la fin de l'injection.
- **Ne pas** bouger ni changer la position de l'auto-injecteur SAPHNELO une fois l'injection commencée.



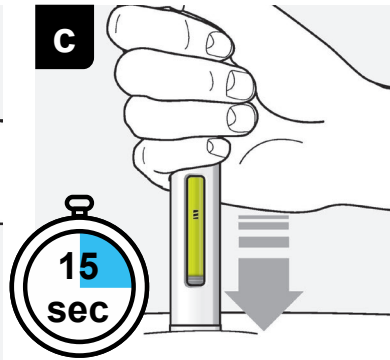
Positionner l'auto-injecteur SAPHNELO.

- Placer le protecteur d'aiguille vert à plat contre la peau (angle de 90 degrés).
- Il faut s'assurer de voir la fenêtre de visualisation.



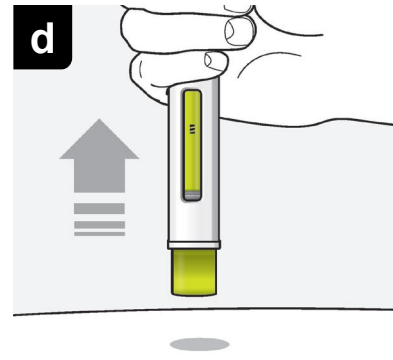
Appuyer fermement et maintenir l'auto-injecteur contre la peau.

- Le **premier «clic»** pourrait se faire immédiatement entendre. Cela vous indique que l'injection a débuté.
- Le piston vert se déplacera vers le bas de la fenêtre de visualisation.



Maintenir fermement enfoncé pendant environ 15 secondes.

- Le piston vert remplira la fenêtre de visualisation.
- Le **deuxième «clic»** pourrait se faire entendre à la fin de l'injection.



Une fois l'injection terminée, tirer l'auto-injecteur SAPHNELO en ligne droite.

- Le protecteur d'aiguille vert glissera vers le bas et se verrouillera en place sur l'aiguille.

Étape 8 – Vérifier la fenêtre de visualisation

Vérifier la fenêtre de visualisation pour s'assurer que tout le médicament a été injecté.

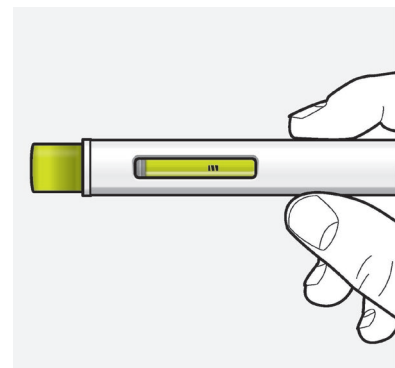
Si le piston vert ne remplit pas la fenêtre de visualisation, vous n'avez peut-être pas reçu la dose complète.

- Si cela se produit ou si tout autre problème survient, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Avant
l'injection



Après
l'injection

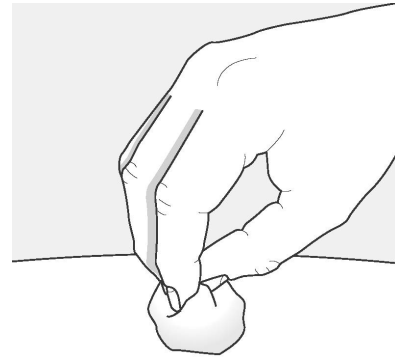


Étape 9 – Vérifier le point d'injection

Une petite quantité de sang ou de liquide pourrait apparaître au point d'injection. C'est normal.

Au besoin, appuyer sur la zone avec un tampon d'ouate ou de gaze et appliquer un petit pansement.

- **Ne pas** frotter le point d'injection.

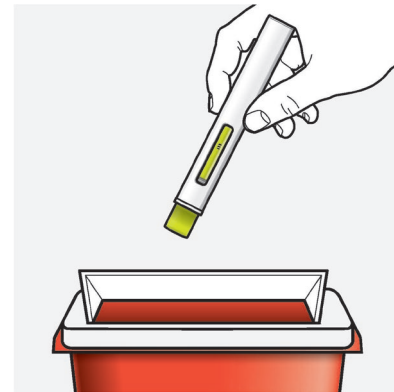


Mise au rebut de l'auto-injecteur SAPHNELO

Étape 10 – Jeter l'auto-injecteur SAPHNELO après son utilisation

Placer l'auto-injecteur SAPHNELO dans un **contenant pour objets pointus et tranchants** tout de suite après son utilisation.

Ne pas jeter l'auto-injecteur SAPHNELO dans les ordures ménagères.



Directives concernant la mise au rebut

- Jeter le contenant plein selon les directives de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien.
- **Ne pas** jeter le contenant pour objets pointus et tranchants dans les ordures ménagères, à moins que les règlements en vigueur dans votre région le permettent.
- **Ne pas** recycler le contenant pour objets pointus et tranchants.

SAPHNELO® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

Date d'approbation : 2026-03-23

