

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KINERET (anakinra), immunosuppresseur



Intérêt clinique important dans la maladie de Still de l'enfant et de l'adulte mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie de prise en charge

L'essentiel

- ▶ KINERET a désormais l'AMM chez les adultes et les enfants à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement de la maladie de Still, notamment l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) et la maladie de Still de l'adulte (MSA), associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère, ou en cas d'activité persistante après un traitement par des AINS ou des corticoïdes.
- ▶ Sa place est bien établie dans la prise en charge de ces 2 maladies rares, il était utilisé hors AMM depuis de nombreuses années.
- ▶ Son efficacité a été démontrée versus placebo chez des enfants atteints d'AJs en échec de la corticothérapie.
- ▶ Chez l'adulte, les données disponibles sont de faible qualité méthodologique ; aucune différence de KINERET versus traitement de fond n'a été mise en évidence.
- ▶ On ne dispose pas de données par rapport aux autres biothérapies.

Indications préexistantes*

KINERET a déjà l'AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (cf. RCP pour plus de précisions).

Stratégie thérapeutique

- Chez l'enfant
Le traitement de l'AJs repose sur les AINS, la corticothérapie et des biothérapies en particulier les antagonistes des cytokines de l'inflammation telles que les interleukines 1 et 6 (anakinra, canakinumab et tocilizumab), en fonction de la gravité de la maladie. Le traitement de 1^{ère} intention le plus utilisé est la corticothérapie générale. Dans certains cas, une biothérapie anti-IL-1 peut se discuter avant une corticothérapie générale, après avis d'un centre de référence ou de compétence. L'utilisation de l'anakinra en 1^{ère} intention correspond en particulier à des situations cliniques exceptionnelles et/ou menaçantes (avis d'expert). Chez les patients ayant reçu une corticothérapie générale, en l'absence de réponse clinique après 1 à 2 semaines de corticothérapie ou cortico-dépendance en cours de décroissance ou effet indésirable majeur, une biothérapie anti-IL-1 ou anti-IL-6 peut être envisagée. On ne dispose pas d'étude ayant comparé les biothérapies ciblant l'IL-1 ou l'IL-6 dans l'AJs, ce qui ne permet pas de les hiérarchiser dans la prise en charge.
- Chez l'adulte
La corticothérapie générale à forte dose reste le traitement de 1^{ère} intention. Dans les formes systémiques, l'utilisation d'une biothérapie anti-IL1 disposant d'une AMM (canakinumab ou anakinra) ou anti-IL6 (hors AMM) est justifiée en raison de leur efficacité supérieure au méthotrexate. Le méthotrexate garde une place dans les formes articulaires prédominantes ou paucisymptomatiques. Les biothérapies ciblant le TNF ont une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6. Ils gardent une place dans les formes articulaires chroniques.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Les anti-IL1 (préférentiellement l'anakinra) peuvent être introduits :

- chez les patients en réponse inadéquate à la corticothérapie et rechutant lors de la décroissance rapide des corticoïdes,
- chez les patients naïfs de corticoïdes, de façon concomitante de la corticothérapie ou éventuellement seuls, après discussion en RCP de centre de référence.

■ **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

La place de KINERET se situe principalement en 2^e intention après réponse inadéquate, intolérance ou dépendance à la corticothérapie générale. Toutefois son utilisation en 1^{ère} intention peut se discuter avant une corticothérapie générale en particulier dans des situations exceptionnelles d'urgence sur avis d'un centre de référence ou de compétence. Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'anakinra mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament est à réaliser dans une structure de soins adaptée.

Données cliniques

- L'évaluation de l'efficacité et de tolérance de l'anakinra dans la maladie de Still de l'adulte et de l'enfant repose sur des données bibliographiques dont des études observationnelles. Seules deux études cliniques contrôlées randomisées portant sur de faibles effectifs réalisées versus placebo (24 enfants) et versus traitement de fond (22 adultes) permettent d'apprécier la quantité d'effet de l'anakinra dans cette maladie rare.
Chez l'enfant, après 1 mois de traitement, la supériorité de l'anakinra (2 mg/kg/j par voie SC, 100 mg au maximum) a été démontrée versus placebo en termes de réponse ACRPedi30 modifiée (critère de jugement principal) : 8/12 avec l'anakinra versus 1/12 avec le placebo, $p=0,003$.
Chez l'adulte, à la semaine 8, la supériorité de l'anakinra par rapport aux DMARD n'a pas été démontrée en termes d'obtention d'une rémission clinique (critère de jugement principal) : 7/12 patients recevant l'anakinra en monothérapie ou en association étaient en rémission versus 5/10 dans le groupe DMARD, différence non statistiquement significative.
- Aucun élément nouveau de tolérance n'est à signaler à l'exception du risque de survenue d'un syndrome d'activation macrophagique. Les données de tolérance à long terme sont toutefois limitées.

Conditions de prescription

- Médicament d'exception
- Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle
- Médicament de prescription limitée à certains professionnels de santé : spécialistes en rhumatologie, médecine interne, pédiatrie, dermatologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KINERET est important.
- KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Still de l'adulte et de l'AJs.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 6 février 2019 (CT-17195)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »