



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 MARS 2022

anakinra

KINERET 100 mg/ 0,67 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ont une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de COVID-19 est précisée dans le rapport du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) du 28 janvier 2021 et repose sur les traitements de support et préventifs :

- Oxygénothérapie adaptée,
- Antalgiques et antipyrétiques,
- Prévention du risque thrombotique,
- Antibiotiques antibactériens en cas d'arguments pour une co-infection.

La corticothérapie fait partie intégrante de la panoplie du standard de soins selon les recommandations nationales (HCSP) et internationales (OMS).

D'après son rapport du 17 juin 2021, concernant l'utilisation des antagonistes des récepteurs IL1 et IL6, le HCSP recommande l'utilisation du tocilizumab (anti-IL6), en unité de médecine chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit et ayant un état inflammatoire marqué (CRP ≥ 75 mg/L)

et en absence d'amélioration après 48 h de *standard of care* incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent). En revanche en unité de soins critiques, le HCSP ne recommande pas l'utilisation du tocilizumab chez les patients sous ventilation mécanique invasive.

S'agissant du sarilumab (anti-IL6) et de l'anakinra (anti-IL1)¹, le HCSP ne recommande pas leur utilisation quelle que soit la situation.

Place du médicament

Sur la base des données disponibles de l'étude SAVE-MORE et considérant :

- **l'impact clinique modeste sur l'amélioration de l'état clinique à 28 jours** (évalué par l'échelle OMS à 11 points), **de portée incertaine**, observé chez des patients adultes ayant une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'un test suPAR ≥ 6 ng/mL,
- **l'absence de donnée robuste** à ce jour en termes de **morbi-mortalité** (réduction de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès),
- **l'impact modeste sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie** des patients traités (gain de 1 jour sur la réduction de la durée d'hospitalisation ou de 4 jours sur la durée de séjour en unités de soins intensifs),
- **les incertitudes sur la transposabilité** des données **à la pratique actuelle française** dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère, exclus de l'étude SAVE-MORE) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation de ce traitement immunosuppresseur,
- **la non-utilisation en pratique courante en France du test suPAR** pour le repérage des patients à risque d'évoluer vers des formes graves et qui seraient éligibles à ce traitement,
- **l'existence d'alternatives thérapeutiques**, notamment le tocilizumab en association à la corticothérapie ayant un meilleur niveau de preuve en termes de démonstration de la réduction de la mortalité et de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès (étude RECOVERY et méta-analyse de l'OMS).

La Commission de la Transparence considère que KINERET (anakinra) n'a pas de place, en l'état actuel des données dans la stratégie de prise en charge de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

¹ A noter qu'au moment de la publication de la recommandation du HCSP, l'anakinra n'avait pas d'AMM. Les résultats de l'étude SAVE-MORE (phase III) n'étaient pas encore disponibles.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	KINERET (anakinra) est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL.
SMR	INSUFFISANT, au regard des alternatives disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
ISP	KINERET (anakinra) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Sur la base des données disponibles de l'étude SAVE-MORE et considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'impact clinique modeste sur l'amélioration de l'état clinique à 28 jours (évalué par l'échelle OMS à 11 points), de portée incertaine, observé chez des patients adultes ayant une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'un test suPAR ≥ 6 ng/mL, - l'absence de donnée robuste à ce jour en termes de morbi-mortalité (réduction de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès), - l'impact modeste sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie des patients traités (gain de 1 jour sur la réduction de la durée d'hospitalisation ou de 4 jours sur la durée de séjour en unités de soins intensifs), - les incertitudes sur la transposabilité des données à la pratique actuelle française dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère, exclus de l'étude SAVE-MORE) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation de ce traitement immunosuppresseur, - la non-utilisation en pratique courante en France du test suPAR pour le repérage des patients à risque d'évoluer vers des formes graves et qui seraient éligibles à ce traitement, - l'existence d'alternatives thérapeutiques, notamment le tocilizumab en association à la corticothérapie ayant un meilleur niveau de preuve en termes de démonstration de la réduction de la mortalité et de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès (étude RECOVERY et méta-analyse de l'OMS). <p>La Commission de la Transparence considère que KINERET (anakinra) n'a pas de place, en l'état actuel des données dans la stratégie de prise en charge de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).</p>
Population cible	Sans objet.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité KINERET (anakinra) 100 mg/ 0,67 mL, solution injectable en seringue pré-remplie, dans l'indication suivante : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une **pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) \geq 6 ng/mL** ».

L'anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 α (IL-1 α) et de l'interleukine-1 β (IL-1 β), cytokines pro-inflammatoires majeures intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. Ce médicament est actuellement indiqué dans plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde, la fièvre méditerranéenne familiale ou la maladie de Still pour lesquelles il a fait l'objet d'évaluations par la CT.

En date du 17 décembre 2021, la spécialité KINERET (anakinra) a obtenu une AMM européenne centralisée sur la base d'une étude de phase III (SAVE-MORE) ayant évalué son intérêt chez les patients âgés de 18 ans et plus, **atteints de pneumonie modérée à sévère due au SARS-CoV-2 et à risque de développer une insuffisance respiratoire sévère selon les critères prédéfinis par le protocole (taux de suPAR \geq 6 ng/mL mesuré à l'aide du kit suPARnostic Quick Triage)**.

A noter que le test suPAR n'est pas utilisé en pratique courante en France. L'agence européenne du médicament (EMA) précise dans son rapport d'évaluation : « *As the suPAR test might not yet be broadly available in the EU, the MAH proposed to use an alternative score (i.e. the SCOPE score) using other biomarkers of inflammation that are well established* »².

02 INDICATION

« KINERET est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) \geq 6 ng/mL (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par KINERET doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la *coronavirus disease-2019* (COVID-19), des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et de la maladie de Still.

Test du taux de suPAR

Si l'indication le prévoit, un test validé devra être réalisé pour confirmer le choix de traiter le patient par KINERET sur la base d'un taux de suPAR \geq 6 ng/mL (voir rubriques 4.1, 4.4 et 5.1 du RCP).

² EMA. Assessment report KINERET. 16/12/2021. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kineret-h-c-000363-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Consulté le 31/01/2022].

Posologie

[...]

COVID-19 : adultes

La dose recommandée de KINERET est de 100 mg, administrée une fois par jour en injection sous-cutanée pendant 10 jours.

[...]

Population pédiatrique (< 18 ans)

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 8 mois.

[...]

COVID-19 : L'efficacité de KINERET chez les enfants atteints de la COVID-19 âgés de 0 à 18 ans n'a pas été établie.

[...]

Mode d'administration

KINERET est administré par injection sous-cutanée.

KINERET est présenté en seringue graduée préremplie prête à l'emploi, qui permet d'administrer des doses comprises entre 20 et 100 mg. La dose minimale étant de 20 mg, la seringue n'est pas adaptée aux patients pédiatriques pesant moins de 10 kg. Ne pas secouer la seringue préremplie. Les instructions pour l'utilisation et la manipulation sont indiquées dans la rubrique 6.6 du RCP.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection afin d'éviter toute gêne au point d'injection. Le refroidissement du site d'injection, le réchauffement du liquide d'injection à température ambiante, l'utilisation de poches de froid (avant et après l'injection), ainsi que l'utilisation de glucocorticoïdes locaux et d'antihistaminiques après l'injection peuvent atténuer les signes et symptômes liés aux réactions sur le site de l'injection. »

04 BESOIN MEDICAL

04.1 La maladie

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

Depuis le 31 décembre 2019, l'infection par le SARS-CoV-2, associée à la maladie pandémique COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) est responsable à la date du 24 janvier 2022 de 396 558 014 cas et 5 745 032 décès dans le monde, dont respectivement 156 886 641 cas et 1 795 739 décès en Europe. **En France, 21 039 639 cas de COVID-19 confirmés et 133 614 décès due à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 8 février 2022³.**

En France, comme dans de nombreux autres pays, il est difficile d'estimer le taux d'attaque réel de la COVID-19 car de très nombreux patients n'ont pas été testés et les cas suspectés par l'approche syndromique n'ont pas été déclarés. Il en va de même pour le taux de létalité (nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées), estimé entre 0,3 et 0,6 % pour l'ensemble de la

³ European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Data on the daily number of new reported COVID-19 cases and deaths by EU/EEA country. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-daily-new-cases-covid-19-eueea-country> [Consulté le 24/01/2022].

population, donc très inférieur à celui de la grippe espagnole (2 à 4 %), mais supérieur à celui de la grippe saisonnière (0,1 %)⁴.

Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. L'infection transmise par voie respiratoire est principalement responsable d'une infection respiratoire haute et/ou basse dont environ 80 % des personnes développent une forme pauci-symptomatique et restent ambulatoires alors que 15 % des sujets sont hospitalisés pour une pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, et 5 % requièrent des mesures réanimatoires du fait du développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois⁵.

La transmission interhumaine étant très répandue, la mise en œuvre des mesures barrières ou la réduction des interactions sociales, ainsi que la vaccination jouent un rôle majeur dans la lutte contre la propagation du virus.

Les facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19⁶ :

- situations préalablement identifiées :
 - o âge ≥ 65 ans ;
 - o pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
 - o diabète non équilibré ou compliqué ;
 - o pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
 - o insuffisance rénale chronique dialysée ;
 - o obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² ;
 - o cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
 - o cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
 - o immunodépression congénitale ou acquise ;
 - o syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
 - o maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégié, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive ;
- La précédente liste est complétée par les données récentes précisant une gradation du risque. La liste figurant ci-dessous inclut toutes les situations comportant un sur-risque significatif identifié (HR > 1) :

⁴ Académie Nationale de Médecine : communiqué de l'Académie : « Covid-19 : Interprétation des données de morbidité et mortalité ». Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/COVID-19-interpretation-des-donnees-de-morbidite-et-mortalite/> [Consulté le 23/07/2021].

⁵ HAS. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Mis en ligne le 12 févr. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge [Consulté le 29/11/2021].

⁶ HCSP. Avis relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de COVID-19. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942> [Consulté le 25/01/2022].

- o Situations ou pathologies avec sur-risque significatif (HR > 1 et ≤ 3) :
 - âge de 60 à 69 ans ;
 - sexe masculin ;
 - obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) ;
 - déprivation⁷ matérielle ;
 - plusieurs comorbidités ;
 - diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol mol⁻¹ ;
 - pathologies entraînant une immunodépression ;
 - cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans ;
 - hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 an ;
 - chimiothérapie grade A ;
 - radiothérapie dans les 6 mois précédents ;
 - insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé) ;
 - maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie ;
 - BPCO, Hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés ;
 - insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire ;
 - maladie thrombo-embolique ;
 - fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus) ;
 - troubles de l'apprentissage ;
 - cirrhose du foie (sans définition de stade) ;
 - polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis.
- o Situations ou pathologies avec sur-risque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5) :
 - diabète de type 1 ;
 - drépanocytose ;
 - déficit immunitaire combiné sévère ;
 - insuffisance rénale stade 5 avec dialyse ;
- o Situations ou pathologies avec sur-risque significatif très élevé (HR > 5) :
 - âge ≥ 70 ans ;
 - syndrome de Down (trisomie 21) ;
 - greffe de cellules souches ;
 - chimiothérapie grade B et C ;
 - insuffisance rénale stade 5, ou greffée ;
 - syndromes démentiels ;
 - paralysie cérébrale ;
- o Cas particulier des maladies rares
 - Par principe de précaution, les maladies rares, pouvant exposer les patients à une forme grave de COVID-19 doivent être également considérées comme des facteurs de risque, bien que n'ayant pas été évaluées, du fait d'un lien potentiel avec les pathologies citées ci-dessus.

Enfin, les multiples associations possibles de ces comorbidités, ou entre comorbidités et terrain génétique, peuvent entraîner un risque de forme grave élevé, voire supérieur, à celles des comorbidités isolées les plus à risque.

Les différents stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS sont présentés dans le tableau 1⁸.

Tableau 1. Classification des stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS

Stades de gravité de la COVID-19	Symptômes cliniques
Critique	Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), septicémie, choc septique, ou d'autres situations qui nécessitent une ventilation assistée (invasive ou non invasive) ou thérapies vasopressives.
Sévère	Défini par l'un des éléments suivants : - Saturation en oxygène < 90 % sur l'air ambiant ^a - Fréquence respiratoire > 30 respirations par minute chez l'adulte et enfants > 5 ans, ≥ 60 respirations / min chez les enfants < 2 mois, ≥ 50 chez les enfants de 2 à 11 mois, et ≥ 40 chez les enfants de 1 à 5 ans - Signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles respiratoires accessoires, incapacité à terminer des phrases complètes, et, chez les enfants, tirage sous-costal très sévère de la paroi thoracique, grognements, cyanose centrale ou présence de tout autre signes généraux de danger).
Non sévère	Défini comme l'absence de tout signes de forme sévère ou critique.

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SARS-CoV-2 = syndrome respiratoire aigu sévère à Coronavirus 2 ; SpO₂ = saturation en oxygène ; PaO₂ / FiO₂ = rapport de la pression partielle artérielle d'oxygène à la fraction d'inspiration oxygène.

^a Le panel a noté que le seuil de saturation en oxygène de 90% pour définir un COVID-19 sévère était arbitraire et devrait être interprété avec prudence lorsqu'il est utilisé pour déterminer à quels patients des corticostéroïdes systémiques doivent être proposés. Par exemple, les cliniciens doivent utiliser leur jugement pour déterminer si une faible saturation en oxygène est un signe de gravité ou est normale pour un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation > 90-94% de l'air ambiant peut être anormale si le clinicien soupçonne que ce nombre est sur une tendance à la baisse. En règle générale, en cas de doute, le groupe spécial a suggéré de se tromper en considérant la maladie aussi grave.

Par ailleurs, l'OMS a élaboré une échelle à 11 points de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS), allant du score 0 (patient non infecté) à 10 (patient décédé)⁹.

Tableau 2. Echelle de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS)

Etat du patient	Description	Score
Non infecté	Patient non infecté ; virus à ARN non détecté	0
En ambulatoire : infection légère	Patient asymptomatique ; virus à ARN détecté	1
	Patient symptomatique, non-oxygéno-requérant	2
	Patient symptomatique, oxygéno-requérant	3
Hospitalisation : infection modérée	Patient hospitalisé, sans oxygénothérapie	4
	Patient hospitalisé avec oxygénation par masque ou pinces nasales	5
Hospitalisation : infection sévère	Patient hospitalisé avec oxygénation par VNI ou à haut débit	6
	Patient intubé et sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ ≥ 150 ou SpO ₂ /FiO ₂ ≥ 200	7
	Patient sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ < 150 (SpO ₂ /FiO ₂ < 200) ou vasopresseurs	8
	Patient sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ < 150 et vasopresseurs, dialyse ou ECMO	9
Décès	Patient décédé	10

ECMO = Oxygénation par membrane extracorporelle ; FiO₂ = fraction d'inspiration oxygène ; PaO₂ = pression partielle artérielle d'oxygène ; SpO₂ = saturation en oxygène ; VM = ventilation mécanique ; VNI = ventilation non invasive.

Depuis le dernier trimestre de 2020, de nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma),

⁸ Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020.

⁹ WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis. 2020 Aug;20(8):e192-e197. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e250.

B.1.427/B.1.429 (Epsilon) et B.1.617.2 (Delta). La propagation de ces variants plus transmissibles est préoccupante en raison de leur impact sur l'évolution de l'épidémiologie^{10,11}. Au dernier trimestre 2021, la souche circulante dominante, le variant Delta, était environ 60 % plus contagieux que le variant Alpha¹².

Plus récemment, le variant B.1.1.529 (Omicron) portant de nombreuses mutations a été identifié et est devenu rapidement la souche circulante dominante en France¹³. Les connaissances sur ce variant sont à ce stade encore incomplètes et des travaux sont en cours pour les approfondir¹⁴.

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé Publique France (SPF) s'appuie sur :

- une stratégie globale intégrant le criblage des tests positifs permettant de suspecter de manière réactive les variants préoccupants (*variants of concern* ou VOC) connus ;
- une cartographie des types de virus circulant en France et la détection de nouveaux variants via le séquençage ;
- une surveillance épidémiologique renforcée afin de repérer tout signal épidémiologique (hausse de l'incidence, par exemple) qui pourrait constituer une alerte, compte tenu de la forte suspicion de transmissibilité accrue de ces nouveaux variants.

L'évolution de la stratégie de criblage consiste non plus à assigner l'infection à un variant spécifique mais à rechercher des mutations d'intérêt. Actuellement, trois d'entre elles sont qualifiées de mutation d'intérêt : E484K, E484Q et L452R. Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été sélectionnées car elles sont associées à une possible augmentation de transmissibilité (L452R) ou à un possible échappement immunitaire (L452R, E484K et E484Q)¹⁵.

Le variant Omicron possède un nombre important de mutations, mais aucune des trois mutations incluses dans la stratégie de criblage déployée en France jusqu'au 20 décembre 2021. Depuis cette date, le criblage repose sur une stratégie qui intègre une combinaison de mutations spécifiques à Omicron (comme la délétion 69/70 et les substitutions K417N, S371L-S373P et Q493R)¹⁶.

En semaine 4 (24 au 30 janvier 2022), selon les données de SPF, un ralentissement de la circulation du SARS-CoV-2 au niveau national est observé mais les indicateurs épidémiologiques et hospitaliers restent toujours très élevés. **Le taux de reproduction effectif est de 0,99. Au niveau national, le taux d'incidence était de 3 460 cas pour 100 000 habitants.** Les tests criblés montraient un profil compatible avec le variant Omicron dans 97 % des cas. Au niveau national et tous âges confondus, la proportion de patients admis pour prise en charge de la COVID-19 (tous types d'hospitalisation) avec une suspicion d'Omicron (A0C0) était en hausse et atteignait 99,4 %

¹⁰ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

¹¹ Chiara E. et al. Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios Report #26 Rapport INSERM disponible sur : https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf

¹² Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 15 June 2021. Disponible sur : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993879/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf

¹³ Santé Publique France. Point épidémiologique N°96. 30 décembre 2021. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-decembre-2021> [Consulté le 03/01/2022].

¹⁴ Santé Publique France. Point sur le variant du SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529). Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/point-sur-le-variant-du-sars-cov-2-omicron-b.1.1.529> [Consulté le 30/11/2021].

¹⁵ Santé Publique France. Circulation des variants : nouvelle stratégie de criblage par la recherche de mutations d'intérêt. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/circulation-des-variants-nouvelle-strategie-de-criblage-par-la-recherche-de-mutations-d-interet> [Consulté le 23/11/2021].

¹⁶ Santé Publique France. Variant Omicron : quelle surveillance mise en place ? Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/variant-omicron-quelle-surveillance-mise-en-place> [Consulté le 03/01/2022].

en semaine 4. Au niveau national, la proportion de patients admis pour prise en charge de la COVID-19 avec une suspicion d'Omicron atteignait 94 % pour les hospitalisations conventionnelles, 86 % chez les patients ayant nécessité une admission en soins critiques (dont services de réanimation) et 87 % chez les patients décédés¹⁷.

04.2 Stratégie thérapeutique

4.2.1 Prévention

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{18,19} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

Pour les sujets cas contacts ou infectés, un protocole sanitaire doit être respecté et repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

4.2.2 Traitement curatif

Pour rappel, la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à dater de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire²⁰.

► Traitements antiviraux

Parmi les antiviraux, le remdesivir (VEKLURY) a obtenu une AMM conditionnelle, le 3 juillet 2020, dans le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie, sur la base d'une étude de phase III montrant un bénéfice sur le délai de rétablissement clinique à J28. Ce médicament a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS en date du 16 septembre 2020²¹. Plus récemment, VEKLURY (remdesivir) a obtenu une AMM européenne le 16 décembre 2021 dans le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

¹⁷ Santé Publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 3 février 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-3-fevrier-2022> [Consulté le 10/02/2022].

¹⁸ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé et consistent par appliquer ces actions : aérer les pièces le plus souvent possible ; respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres ; porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ; limiter au maximum ses contacts sociaux ; tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir ; se moucher dans un mouchoir à usage unique ; se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique ; saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades ; éviter de se toucher le visage ; utiliser les outils numériques (TousAntiCovid). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-gestes-barrieres> [Consulté le 22/07/2021].

¹⁹ Grange Z. et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. The Lancet. Published Online. October 28, 2021.

²⁰ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020.

²¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif au VEKLURY (remdesivir). 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury

L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)²², notamment :

- dans le traitement curatif de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (patients immunodéprimés, à risque de complications ou âgés de plus de 80 ans) ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19, et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes,
- dans le traitement prophylactique pour certains patients âgés de 12 ans et plus qui présentent un risque d'évolution vers une forme grave de la maladie :
 - o en prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients non répondeurs à la vaccination (qui n'ont pas développé d'anticorps) ou non éligibles à la vaccination ;
 - o en prophylaxie post-exposition (cas contact) de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination, ou non éligibles à la vaccination.

Cependant, les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVUDY) qui est faiblement impacté.

Synthèse des anticorps monoclonaux disponibles en France

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Préventif pré-exposition	Préventif post-exposition	Curatif à domicile	Curatif hospitalier
EVUSHELD (tixagevimab/ cilgavimab) <i>AstraZeneca</i>	Oui	Non	Non	Non
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) <i>Roche</i>	Non, passage vers EVUSHELD	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta
Bamlanivimab/ Etesevimab <i>Lilly</i>	Non	Non	Non	Non
XEVUDY (sotrovimab) <i>GSK</i>	Non	Non	Oui	Non

Plus récemment, un nouvel antiviral, le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, dispose désormais d'une autorisation d'accès précoce pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19²³. Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 27 janvier 2022²⁴.

► Traitements immunomodulateurs

²² DGS-URGENT N°2022-03 : MAJ utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19.

²³ HAS. PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir). Décision d'accès précoce. 21/01/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311133/fr/paxlovid-pf-07321332/ritonavir [Consulté le 24/01/2022].

²⁴ EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR): Paxlovid. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> Consulté le [01/02/2022].

Le paradigme actuel concernant la physiopathologie des formes sévères repose sur une réponse inflammatoire délétère de l'hôte au cours de la 2^{ème} semaine d'évolution des symptômes, amenant au développement de stratégies thérapeutiques antiinflammatoires²⁵.

Les spécialités à base de dexaméthasone ont obtenu une AMM européenne dans le traitement de l'infection à coronavirus SARS-CoV-2 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie supplémentaire. Le schéma posologique recommandé, selon le RCP, est de 6 mg par jour par voie intraveineuse pendant 10 jours au maximum et en fonction de l'état clinique du patient.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations²⁶ concernant l'utilisation des corticoïdes par voie systémique pour le traitement des patients ayant une **COVID-19 sévère et critique**. Par ailleurs l'OMS souligne que : « *Au fur et à mesure que des thérapies supplémentaires émergent pour la COVID-19, notamment de nouveaux immunomodulateurs, il deviendra de plus en plus important de déterminer comment ceux-ci interagissent avec les corticostéroïdes systémiques. Toutes les thérapies expérimentales pour la COVID-19 sévère et critique (y compris le remdesivir) doivent être comparées aux corticostéroïdes systémiques ou évaluées en association avec des corticostéroïdes systémiques par rapport aux corticostéroïdes systémiques seuls.* »

En date du 19 octobre et du 5 novembre 2020, le HCSP a publié ses recommandations sur l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés et la prescription de la dexaméthasone à domicile, respectivement^{27,28}.

Plus récemment des antagonistes des récepteurs à l'interleukine 1 (anakinra) et 6 (tocilizumab) ont obtenu une AMM européenne le 6 et le 16 décembre 2021, respectivement :

- ROACTEMRA (tocilizumab) indiqué dans le : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique » ;
- KINERET (anakinra) indiqué dans le : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) \geq 6 ng/mL. »

A ce jour, seul le tocilizumab est recommandé par le HCSP. En effet, les résultats de l'étude SAVE-MORE ayant évalué l'anakinra n'étaient pas encore disponibles au moment de la recommandation du HCSP²⁹.

► Autres traitements

La prise en charge symptomatique repose sur l'utilisation :

- paracétamol pour le traitement d'une fièvre mal supportée ou de douleurs, selon les modalités habituelles,
- héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en prophylaxie pour les formes modérées non oxygène-dépendant chez des patients hospitalisés ou non, avec une réduction de mobilité et ayant des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

A noter que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ne sont pas recommandés. Les vitamines (C ou D) et le zinc ne sont pas indiqués, hors indication de supplémentation.

²⁵ Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May;39(5):405-407.

²⁶ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

²⁷ HCSP. Avis Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 19 octobre 2020.

²⁸ HCSP. Avis relatif à la prescription de dexaméthasone à domicile complémentaire à l'avis du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 5 novembre 2020.

²⁹ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6. 17 juin 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1048> [Consulté le 19/01/2022].

Compte tenu du caractère parfois grave de la COVID-19, de sa contagiosité et de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, ainsi que de l'absence de traitement curatif disponible, il existe un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'infection au SARS-CoV-2. A ce jour le besoin médical est insuffisamment couvert.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KINERET (anakinra) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes hospitalisés qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL.

05.1 Médicaments

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse³⁰ suggérant un bénéfice sur la mortalité. Il recommande l'usage des corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone, hydrocortisone) pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique³¹. Ainsi, la corticothérapie faisant partie intégrante de la panoplie du standard de soins (cf. 05.2 comparateurs non médicamenteux), ils ne peuvent être considérés comme comparateurs cliniquement pertinents.

A ce jour, VEKLURY (remdesivir) dispose d'une AMM conditionnelle pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (oxygénothérapie à bas ou haut débit ou autre ventilation non invasive au début du traitement). Cependant, sa mise à disposition au titre du post ATU a été arrêtée le 24 octobre 2020³² et son utilisation n'est plus recommandée par l'OMS³³ et le HCSP³⁴. Il ne peut donc pas être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

Actuellement, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dispose d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante : « traitement de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus, hospitalisés du fait de la COVID-19, ayant un test sérologique négatif et nécessitant une oxygénothérapie non invasive (non intubé). A ce titre, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), **peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent chez les patients non intubés.**

ROACTEMRA (tocilizumab) dispose d'une AMM dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique, mais son évaluation est en cours par la CT à la date du présent avis. **Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent chez les patients non intubés dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.**

³⁰ WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA. 2020.

³¹ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

³² ANSM. ATU remdesivir. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATUarretees/Liste-des-ATU-arretees/REMDESIVIR-100-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> [Consulté le 16/11/2020].

³³ Rochwerg B. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020 ; 370 :m3379.

³⁴ HCSP. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). 23 mars 2020.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Prise en charge Oui / Non / en cours
ROACTEMRA (tocilizumab) Roche	Oui	ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.	En cours
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) Roche	Non	L'association casirivimab et imdevimab est indiquée dans le traitement de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus, hospitalisés du fait de la COVID-19, ayant un test sérologique négatif et nécessitant une oxygénothérapie non invasive (non intubé), et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (patients immunodéprimés, à risque de complications ou âgés de plus de 80 ans).	NA ¹

*classe pharmaco-thérapeutique

¹ RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) bénéficie d'une ATU de cohorte depuis le 03/09/2021.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 doivent suivre un protocole sanitaire qui repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

La prise en charge des patients atteints de formes symptomatiques de la COVID-19 est principalement symptomatique. La mise en place d'un traitement de support adapté à l'état du patient constitue la référence.

Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes graves de la COVID-19, comportant un traitement de soutien (*supportive care*), principalement pour prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients. Ce traitement de soutien peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique, une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), l'utilisation de vasopresseurs, d'un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et l'hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes graves et critiques de la COVID-19.

Le HCSP a précisé que le traitement de soutien constituant le standard de soins actuel, dit *standard of care* (SOC), demeure le traitement de référence, quelle que soit la gravité de la COVID-19³⁵.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KINERET (anakinra) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

³⁵ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=980> [Consulté le 24/11/2021].

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM

La spécialité KINERET (anakinra) ne dispose pas d'une AMM aux États-Unis.

Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	AMM
Allemagne	En cours	AMM
Pays-Bas	En cours	AMM
Belgique	En cours	AMM
Espagne	En cours	AMM
Italie	Oui	Traitement des sujets hospitalisés COVID-19 atteints de pneumonie grave et recevant différents niveaux d'oxygénothérapie

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance de KINERET (anakinra) dans l'indication de la COVID-19 et à la posologie de l'AMM reposent principalement sur l'étude SAVE-MORE³⁶ dont les résultats ont été intégrés dans le RCP (cf. Annexe). Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité *versus* placebo, multicentrique (Grèce, Italie), randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patients âgés de 18 ans et plus, atteints de pneumonie modérée à sévère due au SARS-CoV-2 et à risque de développer une insuffisance respiratoire sévère selon les critères prédéfinis par le protocole (taux de suPAR \geq 6 ng/mL mesuré à l'aide du kit suPARnostic Quick Triage)³⁷.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse³⁸ réalisée sur les données individuelles de patients inclus dans des études cliniques européennes comparant l'efficacité d'anakinra au placebo et/ou aux soins standards dans le traitement de la COVID-19. Cependant, cette méta-analyse ne peut être considérée comme pertinente dans l'évaluation de l'efficacité, puisqu'elle n'évalue pas l'anakinra dans le périmètre de l'AMM (patients atteints d'une pneumonie modérée à sévère due au SARS-CoV-2 et à risque de développer une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence par un taux de suPAR \geq 6 ng/mL). De plus, la plupart des études incluses dans la méta-analyse sont observationnelles (8 études sur 9) et ont évalué l'anakinra administré par voie intraveineuse (5 études sur 9), or seule la voie SC est validée par l'AMM. Ces données seront prises en compte uniquement pour l'évaluation de la tolérance.

³⁶ Kyriazopoulou E et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021 Oct;27(10):1752-1760.

³⁷ Les patients à haut risque de progression vers une insuffisance respiratoire sévère, étaient détectés à l'aide du biomarqueur suPAR (récepteur soluble de l'urokinase plasminogène activateur), le seuil de risque étant fixé à un taux plasmatique suPAR \geq 6 ng/mL.

³⁸ Kyriazopoulou E et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021 Oct;3(10):e690-e697.

07.1 Efficacité

Référence	Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1752-1760
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04680949
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'un traitement précoce par anakinra, en association aux soins standards, guidé par le test suPAR , par rapport au placebo en termes d'amélioration du statut clinique de la COVID-19 à 28 jours chez les patients ayant une pneumonie modérée à sévère causée par le SARS-CoV-2 et à haut risque de développer une insuffisance respiratoire sévère.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique. La randomisation était stratifiée selon le statut clinique de la COVID-19 mesuré par le score EPC-OMS (modéré/sévère), la prise de dexaméthasone (oui/non), l'IMC ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$ / $> 30 \text{ kg/m}^2$) et le pays d'inclusion (Grèce/Italie).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : du 23 décembre 2020 au 1 ^{er} avril 2021 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 29 avril 2021 Etude conduite dans 37 centres dans 2 pays (dont 29 centres en Grèce et 8 centres en Italie)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans, - infection par le virus SARS-CoV-2 confirmée par un diagnostic moléculaire, - résultats de radiographie pulmonaire ou de tomодensitométrie thoracique compatibles avec une infection des voies respiratoires inférieures, - nécessité d'hospitalisation³⁹, - taux plasmatique suPAR $\geq 6 \text{ ng/mL}$.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - ratio pO_2/FiO_2 (pression partielle d'oxygène sur fraction d'oxygène inspiré) $< 150 \text{ mmHg}$, - nécessité d'une ventilation non invasive (ventilation en pression positive continue ou ventilation en pression contrôlée) ou d'une ventilation mécanique, - neutropénie ($< 1\,500$ neutrophiles /mm^3), - cancer de stade IV, - insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodiafiltration ou une hémodialyse péritonéale, - insuffisance hépatique sévère (<i>i.e.</i> score Child-Pugh 3), - immunodépression, - traitement chronique par corticostéroïdes (dose quotidienne $\geq 0,4 \text{ mg/kg}$ de prednisone pendant une période supérieure aux 15 derniers jours) ou médicaments biologiques anti-cytokines dans le mois précédent.
Schéma de l'étude	<p>SC : sous-cutané, SoC : Standard of care (soins standards)</p>

³⁹ La nécessité d'une hospitalisation était définie par le médecin traitant et tenait compte de la présentation clinique, du besoin en soins de soutien, des facteurs de risque potentiels d'aggravation de la maladie et des conditions à domicile (e.g. présence de personnes vulnérables).

	<p>L'étude comprenait 2 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une période de traitement en double aveugle de 10 jours⁴⁰, • une période de suivi allant de la fin de la période de traitement en double aveugle jusqu'au jour 28. <p>Des visites étaient programmées tous les jours pendant les 10 premiers jours puis au jour 14 et au jour 28.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir par voie sous-cutanée dans la cuisse ou dans l'abdomen, une fois par jour pendant 10 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe anakinra</u> : 100 mg d'anakinra (0,67 mL) ; • <u>Groupe placebo</u> : 0,67 mL de chlorure de sodium (NaCl 0,9 %). <p><i>Traitements concomitants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les patients recevaient la prise en charge standard prédéfinie qui consistait en une surveillance régulière des signes physiques, de l'oxymétrie et de l'anticoagulation. - Les patients ayant une COVID-19 sévère (selon l'EPC-OMS) recevaient également 6 mg de dexaméthasone, administrée par voie intraveineuse (IV), une fois par jour, pendant 10 jours. - Le traitement par le remdesivir était laissé à la discrétion de l'équipe soignante. <p>Les autres produits biologiques ciblant les cytokines et les inhibiteurs de cytokines n'étaient pas autorisés.</p>
Critère de jugement principal	<u>Le statut clinique de la COVID-19 évalué par l'échelle EPC-OMS⁴¹</u> et défini par la distribution des fréquences de chaque score à 28 jours (Population <i>Full Analysis Set</i>)
Critères de jugement secondaires	<p>Analyses dans la population FAS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue et relative de l'EPC-OMS aux jours 14 et 28 par rapport à l'inclusion ; - Variation absolue et relative du score SOFA (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)⁴² aux jours 7 et 14 par rapport à l'inclusion pour les patients toujours hospitalisés à la date d'évaluation ; - La durée du séjour à l'hôpital ; - La durée de séjour en unité de soin intensif (USI) pour les patients admis en USI ; - La variation relative des biomarqueurs (suPAR, protéine C réactive (CRP), D-dimères, ferritine et IL-6 circulantes) aux jours 4 et 7 par rapport à l'inclusion ; - La variation absolue et relative de la charge virale aux jours 4 et 7 par rapport à l'inclusion.
Taille de l'échantillon	L'inclusion de 600 patients randomisés selon un ratio d'allocation 2:1 (400 patients dans le groupe anakinra + soins standards et 200 patients dans le groupe placebo + soins standards) permettait l'observation d'une différence de 25 % sur le score EPC-OMS, <i>i.e.</i> similaire à celle observée au cours de l'étude de phase II SAVE (42 % des patients du groupe placebo et 16,3 % des patients du groupe anakinra ayant un score EPC-OMS de 6 points ou plus au 28 ^{ème} jour). Dans ces conditions, l'étude disposait d'une puissance de 90 % avec un alpha bilatéral de 0,05 pour montrer la différence entre le groupe anakinra et le groupe placebo.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Méthode d'analyse statistique pour le critère de jugement principal (Population FAS)</u> <i>Test de supériorité de l'effet :</i></p> <p>La comparaison entre les groupes a été réalisée par analyse de régression logistique ordinaire univariée et multivariée à l'aide d'une fonction logit.</p> <p>Les hypothèses de l'analyse de régression ordinaire ont été testées via un test d'ajustement et un test des droites parallèles afin d'évaluer la distribution de la taille de l'effet du traitement.</p>

⁴⁰ Dans le cas où la sortie de l'hôpital avec le retour à domicile du patient intervenait avant la fin des 10 jours de traitement, le traitement était arrêté prématurément. A noter que la durée minimale de traitement était de 7 jours.

⁴¹ L'échelle EPC de l'OMS à 11 points fournit une mesure de la sévérité de la maladie, avec des scores de 0 (non infecté), 1-3 (maladie légère), 4-5 (hospitalisé – maladie modérée), 6-9 (hospitalisé – maladie sévère avec degré croissant de ventilation non invasive, ventilation mécanique et ECMO) et 10 (décès).

⁴² Le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) est utilisé pour déterminer et suivre l'état d'un patient en défaillance d'organe. Il correspond à la somme de 6 variables (le rapport pO₂/FiO₂, le taux de plaquettes, l'hypotension, l'échelle Glasgow Coma, le taux de bilirubine et le taux de créatinine ou débit de filtration glomérulaire) notée entre 0 et 4 points.

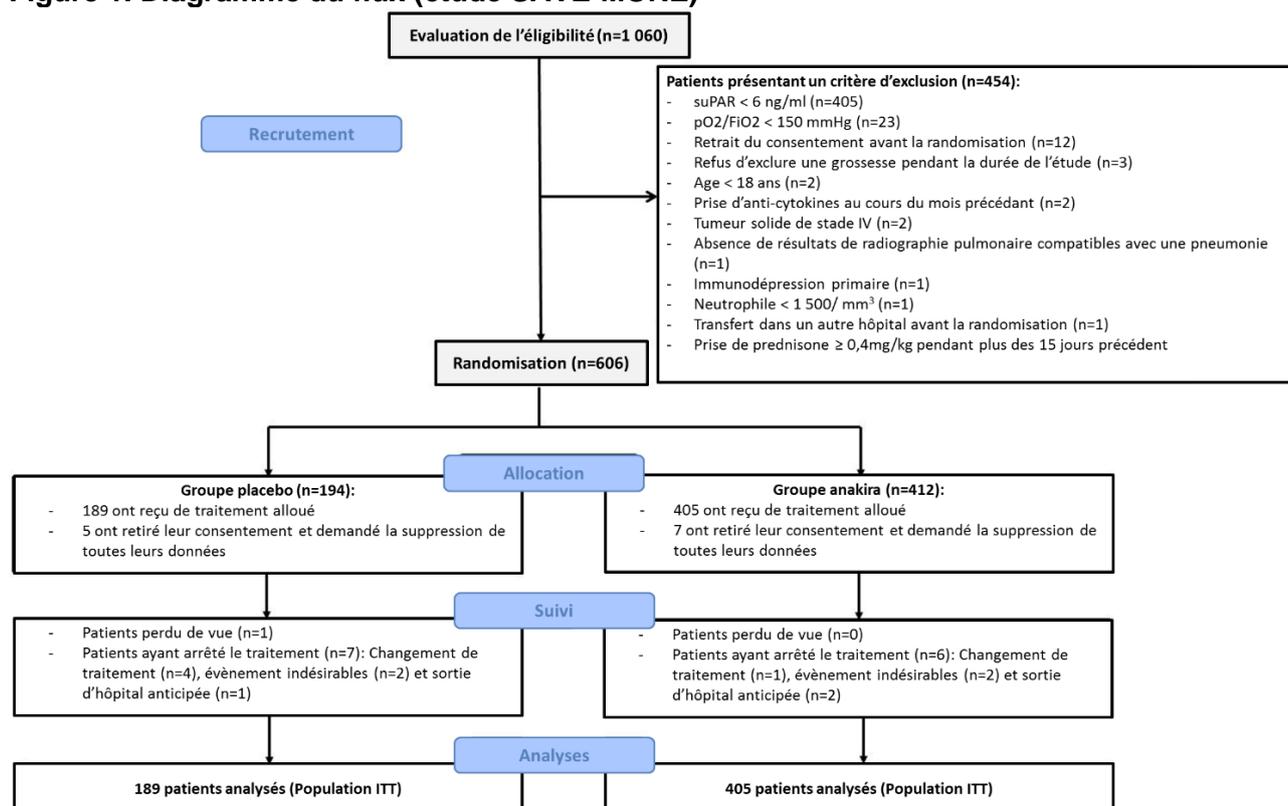
Population d'analyse (*Full Analysis Set, FAS*) qui correspond à l'ensemble des patients randomisés à l'exception des patients ayant une déviation majeure des critères d'inclusion ou d'exclusion avant la randomisation et les patients ayant retiré leur consentement et demandé la suppression de toutes leurs données.

Résultats :

Effectifs

Entre le 23 décembre 2020 et le 31 mars 2021, 606 patients ont été randomisés dans l'étude : 412 dans le groupe anakinra et 194 dans le groupe placebo. Par la suite, 12 patients ont retiré leur consentement et ont demandé la suppression de toutes leurs données, aboutissant ainsi à une cohorte d'analyse finale (population FAS) de 594 patients (405 dans le groupe anakinra et 189 dans le groupe placebo). Seul un patient a été perdu de vue au cours de l'étude (Figure 1).

Figure 1. Diagramme du flux (étude SAVE-MORE)



Au cours de l'étude, les déviations au protocole ont été plus fréquentes dans le groupe placebo que dans le groupe anakinra (14,3 % *versus* 3,2 % respectivement ; $p < 0,001$). Ces déviations étaient principalement liées à une augmentation de la posologie des traitements corticoïdes (notamment une augmentation de la dose ou de la durée de traitement par dexaméthasone ou l'administration de méthylprednisolone par voie IV), un arrêt du traitement à l'étude ou une prise d'anti-cytokine.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients a été de 61,9 ans ($\pm 12,1$) et 57,9 % étaient des hommes. A l'inclusion, 91,4 % (543/594) des patients recevaient une supplémentation en oxygène (oxygénothérapie à faible débit, score EPC-OMS 5 : 84,7 % ; oxygénothérapie à haut débit, score EPC-OMS 6 : 6,7 %). La majorité des patients avait une forme sévère de COVID-19⁴³ (91,6 %) avec un score de Charlson⁴⁴

⁴³ Définition d'une forme sévère de COVID-19 selon l'OMS : saturation en oxygène < 90 % ou plus de 30 respirations par minute ou signes de détresse respiratoire.

⁴⁴ L'index de comorbidité de Charlson prédit le taux de mortalité dans les dix ans pour un patient qui peut avoir une gamme de 22 comorbidités. A chaque condition est attribué un score de 1, 2, 3 ou 6, selon le risque de décès associé. Les scores sont additionnés pour obtenir un score total pour prédire la mortalité avec : 1 point : infarctus du myocarde, insuffisance

et un score SOFA moyen respectivement de 2,2 et 2,4. Les principales comorbidités rapportées étaient le diabète de type 2 (15,8 %), les maladies coronariennes (6,9 %) et la dépression (5,7 %). Le délai médian d'administration du traitement a été de 9 jours (min. - max. : 7 – 11) après le début des symptômes et de 2 jours (min. - max. : 2 – 3) après l'admission à l'hôpital. La majorité des patients recevaient un traitement concomitant par dexaméthasone (85,9 %) et remdesivir (73,9 %).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SAVE-MORE

	Groupe anakinra (N = 405)	Groupe placebo (N = 189)	Total (N = 594)
Âge moyen (ET) en année	62,0 (11,4)	61,5 (11,3)	61,9 (12,1)
Sexe masculin, n (%)	236 (58,3)	108 (57,1)	344 (57,9)
IMC moyen (ET) en kg/m²	29,4 (5,5)	29,8 (5,6)	29,5 (5,5)
Score moyen (ET) de comorbidité de Charlson	2,3 (1,6)	2,2 (1,5)	2,2 (1,6)
Score moyen (ET) SOFA	2,4 (1,1)	2,5 (1,2)	2,4 (1,1)
Score EPC-OMS à la randomisation⁴⁵			
4 (sans supplémentation)	39 (9,6)	12 (6,3)	51 (8,6)
5 (oxygène faible débit)	341 (84,2)	162 (85,7)	503 (84,7)
6 (oxygène haut débit)	25 (6,2)	15 (7,9)	40 (6,7)
Statut clinique de la COVID-19 avant le début du traitement (classification OMS)			
Modéré	39 (9,6)	11 (5,8)	50 (8,4)
Sévère ⁴⁶	366 (90,4)	178 (94,2)	544 (91,6)
Données de laboratoire, médiane [Q1 ; Q3]			
Leucocytes (/mm ³)	5 980 [4 320 ; 8 180]	5 910 [4 280 ; 8 300]	5 950 [4 310 ; 8 200]
Lymphocytes, (/mm ³)	815 [570 ; 1 110]	730 [560 ; 1 090]	800 [565 ; 1 100]
CRP, mg/L	50,5 [25,2 ; 100,2]	51,4 [25,2 ; 98,5]	50,6 [25,3 ; 99,7]
Interleukine-6, pg/mL	15,5 [6,7 ; 39,3]	20,1 [7,4 ; 44,9]	16,8 [7,0 ; 39,8]
Ferritine, ng/mL	558,9 [294,1 ; 1 047,0]	628,6 [293,5 ; 1 062,3]	585,2 [294,5 ; 1 047,0]
suPAR plasmatique, ng/mL	7,6 [7,0 ; 9,1]	7,5 [6,9 ; 9,3]	7,6 [6,9 ; 9,1]
D-dimères, mg/L	0,52 [0,30 ; 1,00]	0,51 [0,31 ; 0,92]	0,52 [0,30 ; 0,98]
PaO ₂ /FiO ₂	239 [186 ; 302]	223 [168 ; 297]	237 [181 ; 301]
Traitement COVID-19 concomitant, n (%)			
Dexaméthasone	342 (84,4)	168 (88,9)	510 (85,9)
Remdesivir	298 (73,6)	141 (74,6)	439 (73,9)
Comorbidités, n (%)			
Diabète de type 2	66 (16,3)	28 (14,8)	94 (15,8)
Insuffisance cardiaque chronique	13 (3,2)	5 (2,6)	18 (3,0)
Insuffisance rénale chronique	9 (2,2)	1 (0,5)	10 (1,7)
BPCO	15 (3,7)	9 (4,8)	24 (4,0)
Maladie coronarienne	28 (6,9)	13 (6,9)	41 (6,9)
Fibrillation auriculaire	20 (4,9)	8 (4,2)	28 (4,7)
Dépression	25 (6,2)	9 (4,8)	34 (5,7)

ET : écart type, IMC : indice de masse corporelle, CRP : protéine C réactive, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

cardiaque congestive, maladie vasculaire périphérique, démence, pathologies cérébro-vasculaires, maladie pulmonaire chronique, maladie du tissu conjonctif, ulcères, maladie chronique du foie, diabète ; 2 points : hémiplégié, maladie rénale modérée ou sévère, diabète avec atteinte des organes d'extrémité, tumeur, leucémie, lymphome ; 3 points : maladie modérée ou sévère du foie ; 6 points : tumeur maligne, métastases, SIDA.

⁴⁵ L'échelle EPC de l'OMS à 11 points fournit une mesure de la sévérité de la maladie, avec des scores de 0 (non infecté), 1-3 (maladie légère), 4-5 (hospitalisé – maladie modérée), 6-9 (hospitalisé – maladie sévère avec degré croissant de ventilation non invasive, ventilation mécanique et ECMO) et 10 (décès).

⁴⁶ Définition d'une forme sévère de COVID-19 selon l'OMS : saturation en oxygène < 90 % ou plus de 30 respirations par minute ou signes de détresse respiratoire.

► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (population FAS)

Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative de l'état clinique mesuré par le score EPC-OMS au jour 28 dans le groupe anakinra comparé au groupe placebo : OR = 0,36 ; IC_{95%} = [0,26 ; 0,49] ; p < 0,001 (Tableau 2).

Le bénéfice sur l'amélioration clinique a semblé être conservée indépendamment des autres variables testées (prise de dexaméthasone, sévérité de la maladie, IMC du patient ou pays d'inclusion) selon une analyse multivariée post-hoc demandée par la *task force COVID-19* de l'EMA (COVID-ETF).

A noter que la proportion de patients ayant eu un score EPC-OMS de 6 points ou plus au 28^{ème} jour n'a été que de 6,9 % (6,3 % dans groupe anakinra *versus* 13,2 % dans le groupe placebo), **ce qui suggère que les patients inclus dans l'étude SAVE-MORE étaient à faible risque d'évolution vers une insuffisance respiratoire sévère**. Les hypothèses d'évaluation prévoient une différence de 25 % sur le score EPC-OMS, i.e. similaire à celle observée au cours de l'étude de phase II SAVE (42 % des patients du groupe placebo et 16,3 % des patients du groupe anakinra ayant un score EPC-OMS de 6 points ou plus au 28^{ème} jour).

► Critères de jugement secondaires évalués par les investigateurs (population FAS)

Les résultats des critères secondaires et des analyses de sensibilités ont conforté le résultat de l'analyse principale (Tableau 2) en faveur de l'anakinra *versus* placebo :

- Réduction médiane absolue du score EPC-OMS par rapport à l'inclusion : 3 *versus* 2 ; OR = 0,63 [0,46 ; 0,86] à J14 et 4 *versus* 3 ; OR = 0,40 [0,29 ; 0,55] à J28 ;
- Réduction absolue médiane du score SOFA par rapport à l'inclusion : 1 *versus* 0 ; OR = 0,63 [0,46 ; 0,86] à J7 ;
- Délai médian avant la sortie de l'hôpital : 11 jours *versus* 12 jours ; HR = 1,22 [1,02 ; 1,47] ;
- Durée médiane de séjour en unité de soins intensifs (USI) : 10 jours *versus* 14 jours ; HR = 2,33 [1,11 ; 4,92].

Tableau 2. Principaux résultats de l'étude SAVE-MORE (population FAS)

	Groupe anakinra (N = 405)	Groupe placebo (N = 189)	OR [IC _{95%}]	P value
Critère de jugement principal				
Statut clinique (EPC-OMS) à J28			0,36 [0,26 ; 0,49]	< 0,0001
Score 0 : non infecté, PCR négative, n (%)	204 (50,4)	50 (26,5)	-	-
Score 1 : asymptomatique, PCR positive, n (%)	40 (9,9)	6 (3,2)	-	-
Score 2 : symptomatique, n (%)	93 (23,0)	74 (39,2)	-	-
Score 3 : symptomatique et besoin O ₂ , n (%)	25 (6,2)	21 (11,1)	-	-
Score 4 : hospitalisé sans besoin O ₂ , n (%)	9 (2,2)	3 (1,6)	-	-
Score 5 : hospitalisé avec O ₂ faible débit, n (%)	8 (2,0)	10 (5,3)	-	-
Score 6 : O ₂ haut débit ou VNI, n (%)	1 (0,2)	1 (0,5)	-	-
Score 7 : VMI avec P/F > 150 mm Hg, n (%)	1 (0,2)	1 (0,5)	-	-
Score 8 : VMI avec P/F < 150 mm Hg ou vasopresseurs, n (%)	5 (1,2)	4 (2,1)	-	-
Score 9 : VMI avec P/F < 150 mm Hg et vasopresseurs ou hémodialyse ou ECMO, n (%)	6 (1,5)	6 (3,2)	-	-
Score 10 : décès, n (%)	13 (3,2)	13 (6,9)	-	-
Critères de jugement secondaires				
Variation absolue de l'EPC-OMS à J14 par rapport à l'inclusion	3 (2,0)	2 (3,0)	0,63 [0,46 ; 0,86]	0,003
Variation absolue de l'EPC-OMS à J28 par rapport à l'inclusion	4 (2,0)	3 (2,5)	0,40 [0,29 ; 0,55]	< 0,0001
Variation absolue du score SOFA à J7 par rapport à l'inclusion	1 (2)	0 (1)	0,64 [0,47 ; 0,88]	0,007
Durée médiane de séjour à l'hôpital, en jours	11 (7,8)	12 (8,5)	1,22 [1,02 ; 1,47] ^a	0,033
Durée médiane de séjour en USI ^b , en jours	10 (21)	14 (22)	2,33 [1,11 ; 4,92] ^a	0,026

ECMO = oxygénation par membrane extracorporelle ; IQR = intervalle interquartile ; O₂ = oxygénothérapie ; PCR = Polymerase chain reaction ; P/F = rapport respiratoire (pression partielle d'oxygène/fraction d'oxygène inspiré) ; USI = unité de soins intensifs ; VNI = ventilation non-invasive ; VMI = ventilation mécanique invasive

^a : Hazard ratio ; ^b : uniquement pour les patients admis en USI

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude SAVE-MORE

Dans l'étude SAVE-MORE, la durée médiane d'exposition au traitement à l'étude a été de 10 jours dans les deux groupes.

Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 82,7 % (335/405) des patients traités par anakinra et 82,5 % (156/189) des patients ayant reçu le placebo. La majorité des EI rapportés a été d'intensité légère à modérée.

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) dans le groupe anakinra ont été l'hyperglycémie (36,5 %), l'élévation des tests de la fonction hépatique (35,8 %), l'anémie (14,3 %) et l'hyponatrémie (11,4 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) dans le groupe placebo ont été l'hyperglycémie (40,2 %), l'élévation des tests de la fonction hépatique (33,3 %), l'anémie (19,6 %), l'hyponatrémie (12,2 %), l'hypocalcémie (10,6 %) et la bradycardie (10,1 %).

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) ont été : l'élévation des tests de la fonction hépatiques (34,6 % *versus* 29,6 %), l'hyperglycémie (16,4 % *versus* 23,8 %), l'anémie (10,1 % *versus* 13,8 %), l'hyponatrémie (5,4 % *versus* 6,3 %) et la bradycardie (5,2 % *versus* 4,2 %).

Les événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 16,0 % des patients traités par anakinra et 21,7 % dans le groupe placebo ; principalement la pneumonie sous ventilation assistée (2,2 % *versus* 7,9 %).

Au total, 5 patients (0,8 %) ont eu un EI ayant conduit l'arrêt du traitement dont 2 patients du groupe placebo (un cas de leucopénie et une anomalie des tests de la fonction hépatique) et 3 patients du groupe anakinra (un cas de leucopénie et deux cas d'anomalie des tests de la fonction hépatique).

La proportion de décès au cours de l'étude a été de 3,2 % (13 patients) dans le groupe anakinra et de 6,9 % (13 patients) dans le groupe placebo. L'ensemble des décès était dû à la progression de la COVID-19 et n'ont pas été considéré comme liés au traitement de l'étude, à l'exception d'un patient décédé des suites d'une pneumonie grave sous ventilation assistée, qui a été considérée comme liée au placebo.

7.3.1.2 Méta-analyse

Le risque d'élévation des tests de la fonction hépatique avec le traitement par anakinra par rapport au groupe contrôle a été de : OR = 3,00 ; IC_{95%} = [0,26 ; 34,66] ; I² = 85 %. Le risque d'apparition d'une leucopénie a été : OR = 3,71 ; IC_{95%} = [0,49 ; 27,84] ; I² = 51 % ; et le risque d'apparition d'une infection secondaire a été : OR = 1,35 ; IC_{95%} [0,59 ; 3,10] ; I² = 79 %. Cependant, ces résultats sont d'interprétation difficile en raison d'un intervalle de confiance large et d'une grande hétérogénéité.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KINERET (anakinra) commun à toutes ses indications AMM version 5.9 approuvé par le CHMP le 1^{er} mai 2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Réactions au site d'injection- Immunogénicité- Infections graves- Neutropénie- Allergies- Affections hépatiques
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Tumeurs malignes- Syndrome d'activation macrophagique (non applicable pour la polyarthrite rhumatoïde et les CAPS)- Erreur médicamenteuse/réutilisation d'une seringue usagée- Evènements pulmonaires (maladie pulmonaire interstitielle, hypertension pulmonaire, protéinose alvéolaire)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Femmes enceintes- Femmes allaitantes- Patients avec infections chroniques- Patients avec cancers préexistant- Interaction avec les vaccins vivants

7.3.3 Données issues des PSUR

KINERET (anakinra) a obtenu sa 1^{ère} AMM dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) aux Etats-Unis le 14 novembre 2001 et en Europe le 8 mars 2002. Il est approuvé à ce jour dans 33 pays.

Les données de pharmacovigilance présentées (*Periodic Safety Update Report* [PSUR] couvrant la période du 2 mai 2016 au 1^{er} mai 2019) ont été cohérentes avec l'expérience cumulative d'anakinra et son profil de tolérance connu pour lequel aucun changement n'a été rapporté.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

[...]

Les données relatives aux effets indésirables dans l'indication de COVID-19 reposent sur une étude randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez 405 patients atteints de pneumonie liée à la COVID-19 et traités par KINERET (étude SAVE-MORE). L'incidence des effets indésirables graves a été comparable dans le groupe traité par anakinra et dans le groupe placebo. Les cas de neutropénie, d'élévation des paramètres hépatiques, de rash et de réactions au site d'injection ont été plus fréquents chez les patients traités par KINERET que chez les patients sous placebo. Le profil de sécurité global chez les patients atteints de la COVID-19 et traités par KINERET est similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par KINERET.

[...]

Aucun élément provenant de ces études ou des notifications d'effets indésirables post-commercialisation n'indique que le profil de sécurité global, chez les patients atteints de CAPS, de FMF ou de la maladie de Still, serait différent de celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, à l'exception de la fréquence plus importante des événements hépatiques rapportés après la commercialisation chez les patients atteints de la maladie de Still. Le tableau des effets indésirables ci-dessous concerne donc le traitement par KINERET administré aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de CAPS, de FMF et de la maladie de Still. Lors d'un traitement au long cours de la polyarthrite rhumatoïde, des CAPS et de la maladie de Still, le profil de sécurité reste inchangé au fil du temps.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les réactions indésirables sont classées selon la catégorie de fréquence et la classe de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquences sont définies à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Infections graves
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Réactions allergiques comprenant réactions anaphylactiques, angiooedème, urticaire et prurit
Affections du système nerveux	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Céphalées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Augmentation des enzymes hépatiques
	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Hépatite non infectieuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Réaction au site d'injection
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rash
Investigations	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Augmentation de la cholestérolémie

Infections graves

[...]

Dans l'étude clinique sur la COVID-19, les infections graves secondaires ont été fréquentes, mais ont toutefois été observées moins fréquemment chez les patients traités par KINERET que chez les patients sous placebo.

[...]

Au cours des études cliniques et de l'utilisation post-commercialisation, de rares cas d'infections opportunistes incluant des infections fongiques, mycobactériennes, bactériennes et virales ont été observées. Ces infections ont été retrouvées quels que soient les organes concernés, chez des patients recevant KINERET seul ou en association avec des agents immunosuppresseurs.

Neutropénie

[...]

Dans l'étude clinique sur la COVID-19, des épisodes de neutropénie ont été rapportés chez 3,0 % des patients traités par KINERET et 0,5 % des patients sous placebo. Tous les événements indésirables de type neutropénie étaient de sévérité légère à modérée.

[...]

Thrombopénie

[...]

Au cours de l'utilisation post-marketing de KINERET, des cas de thrombopénie ont été rapportés, dont occasionnellement des cas de thrombopénie grave (c'est-à-dire avec une numération plaquettaire $< 10 \times 10^9/L$).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques, comprenant réactions anaphylactiques, angiooedème, urticaire, rash et prurit, ont été rapportées dans des cas peu fréquents avec KINERET. La majorité de ces réactions étaient de nature maculopapulaire ou urticaire.

[...]

Dans l'étude clinique sur la COVID-19, aucune réaction allergique n'a été considérée comme étant liée à KINERET.

[...]

Événements hépatiques

Dans les études cliniques, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été observées. Ces augmentations n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire, sauf chez un patient atteint d'AJI systémique qui a développé une grave hépatite en lien avec une infection à cytomégalovirus.

Suite à la commercialisation, des cas post-marketing d'hépatites non infectieuses isolés ont été notifiés. Les événements hépatiques observés au cours de l'utilisation post-marketing ont été principalement signalés chez des patients traités pour une maladie de Still et chez des patients présentant des facteurs de risques, notamment des antécédents d'augmentation des transaminases, avant le début du traitement par KINERET.

Réactions au point d'injection

Les RPI apparaissent généralement dans les 2 semaines suivant le début du traitement et disparaissent sous 4 à 6 semaines. La survenue de RPI chez des patients exempts de cette réaction a été peu fréquent après le premier mois de traitement.

[...]

Chez les patients atteints de la COVID-19 et traités par KINERET, des réactions au site d'injection ont été rapportées à une faible fréquence. »

Se rapporter au RCP actuellement en vigueur pour plus de précisions sur le profil de tolérance de KINERET (anakinra).

7.3.5 Autres informations

Sans objet.

07.4 Données d'utilisation

Sans objet.

07.5 Résumé & discussion

L'anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 α (IL-1 α) et de l'interleukine-1 β (IL-1 β), cytokines pro-inflammatoires majeures intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. Ce médicament est actuellement indiqué dans plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde, la fièvre méditerranéenne familiale ou la maladie de Still.

Le paradigme actuel concernant la physiopathologie des formes sévères de la COVID-19 repose sur une réponse inflammatoire délétère de l'hôte au cours de la 2^{ème} semaine d'évolution des symptômes, amenant au développement de stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires.

En date du 17 décembre 2021, l'EMA a octroyé une AMM centralisée européenne à la spécialité KINERET (anakinra) dans l'indication suivante : « le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL ».

Aussi, la présente évaluation concerne l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité KINERET (anakinra) 100 mg/ 0,67 mL, solution injectable en seringue pré-remplie (voie sous-cutanée) dans cette nouvelle indication.

► Efficacité

L'étude SAVE-MORE a évalué l'anakinra *versus* placebo, en association aux soins standards (incluant la dexaméthasone et le remdesivir), chez des patients âgés de 18 ans et plus, atteints de pneumonie modérée à sévère due au SARS-CoV-2 et à risque de développer une insuffisance respiratoire sévère selon les critères prédéfinis par le protocole (taux de suPAR ≥ 6 ng/mL mesuré à l'aide du kit suPARnostic Quick Triage). L'anakinra a été administré par voie sous-cutanée à la dose de 100 mg, une fois par jour pendant 10 jours.

Entre le 23 décembre 2020 et le 31 mars 2021, 606 adultes ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (412 dans le groupe anakinra et 194 dans le groupe placebo). La majorité des patients recevaient un traitement concomitant par dexaméthasone (85,9 %) et remdesivir (73,9 %).

Le critère principal a été défini par le pourcentage de patients rapportant une amélioration de leur état clinique évalué sur l'échelle ordinale de l'OMS à 11 points à J28 :

0. Non infecté (virus à ARN non détecté) ;
1. Asymptomatique (virus à ARN détecté) ;
2. Symptomatique et non-oxygéné-requérant ;
3. Symptomatique et oxygéné-requérant ;
4. Hospitalisé, sans oxygénothérapie ;
5. Hospitalisé avec oxygénation par masque ou pinces nasales ;
6. Hospitalisé avec oxygénation par ventilation non invasive ou à haut débit ;
7. Hospitalisé et nécessitant une ventilation mécanique invasive (VMI) avec un rapport $pO_2/FiO_2 > 150$ mm Hg ;
8. Hospitalisé et nécessitant une VMI avec un rapport $pO_2/FiO_2 < 150$ mm Hg ou des vasopresseurs ;
9. Hospitalisé et nécessitant une VMI avec un rapport $pO_2/FiO_2 < 150$ mm Hg et des vasopresseurs ou une hémodialyse ou une ECMO ;
10. Décès.

A l'inclusion, 91,4 % (543/594) des patients recevaient une supplémentation en oxygène (oxygénothérapie à faible débit, score EPC-OMS 5 : 84,7 % ; oxygénothérapie à haut débit, score EPC-OMS 6 : 6,7 %).

Les résultats ont mis en évidence la supériorité de l'anakinra par rapport au placebo en termes d'amélioration de l'état clinique au jour 28 : OR = 0,36 ; IC_{95%} = [0,26 ; 0,49] ; $p < 0,001$. Le bénéfice sur l'amélioration clinique a semblé être conservée indépendamment des autres variables testées (prise de dexaméthasone, sévérité de la maladie, IMC du patient ou pays d'inclusion) selon une analyse multivariée post-hoc demandée par la *task force COVID-19* de l'EMA (COVID-ETF).

A noter que la proportion de patients ayant eu un score EPC-OMS de 6 points ou plus au 28^{ème} jour n'a été que de 6,9 % (6,3 % dans groupe anakinra *versus* 13,2 % dans le groupe placebo), ce qui suggère que les patients inclus dans l'étude SAVE-MORE étaient à faible risque d'évolution vers une insuffisance respiratoire sévère. Les hypothèses d'évaluation prévoyaient une différence de 25 % sur le score EPC-OMS, i.e. similaire à celle observée au cours de l'étude de phase II SAVE (42 % des patients du groupe placebo et 16,3 % des patients du groupe anakinra ayant un score EPC-OMS de 6 points ou plus au 28^{ème} jour).

Les résultats des critères secondaires et des analyses de sensibilité ont conforté le résultat de l'analyse principale en faveur de l'anakinra *versus* placebo :

- Réduction médiane absolue du score EPC-OMS par rapport à l'inclusion : 3 *versus* 2 ; OR = 0,63 [0,46 ; 0,86] à J14 et 4 *versus* 3 ; OR = 0,40 [0,29 ; 0,55] à J28 ;
- Réduction absolue médiane du score SOFA par rapport à l'inclusion : 1 *versus* 0 ; OR = 0,63 [0,46 ; 0,86] à J7 ;
- Délai médian avant la sortie de l'hôpital : 11 jours *versus* 12 jours ; HR = 1,22 [1,02 ; 1,47] ;
- Durée médiane de séjour en unité de soins intensifs (USI) : 10 jours *versus* 14 jours ; HR = 2,33 [1,11 ; 4,92].

Au jour 28, l'incidence des décès a été plus faible dans le groupe anakinra que dans le groupe placebo : 3,2 % (13/405) *versus* 6,9 % (13/189).

► Tolérance

Dans l'ensemble des données disponibles, le profil de tolérance d'anakinra 100 mg administré une fois par jour pendant 10 jours a été favorable. L'incidence des effets indésirables graves a été comparable dans les deux groupes. Les cas de neutropénie, d'élévation des paramètres hépatiques, de rash et de réaction au site d'injection ont été plus fréquents chez les patients traités par anakinra que chez les patients sous placebo. Le profil de sécurité global chez les patients atteints de la COVID-19 et traités par anakinra a été similaire à celui observé et connu chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par anakinra (cf. RCP).

Dans le cadre du PGR d'anakinra, les risques importants identifiés sont : réactions au site d'injection, immunogénicité, infections graves, neutropénie, allergies et affections hépatiques ; et les risques importants potentiels sont : tumeurs malignes, syndrome d'activation macrophagique (non applicable pour la polyarthrite rhumatoïde et les CAPS), erreur médicamenteuse/réutilisation d'une seringue usagée, événements pulmonaires (maladie pulmonaire interstitielle, hypertension pulmonaire, protéinose alvéolaire). Les informations manquantes sont les données chez la femmes enceintes ou allaitantes, les patients avec infections chroniques, les patients avec cancers préexistant et les interactions avec les vaccins vivants.

► Discussion

Au total, les données disponibles issues de l'étude SAVE-MORE relatives à l'utilisation de l'anakinra en association aux soins standards (incluant la dexaméthasone et le remdesivir) ont montré **un effet bénéfique modeste** sur l'amélioration de l'état clinique à 28 jours (évalué par l'EPC-OMS à 11 points) chez les patients âgés de 18 ans et plus, atteints de pneumonie modérée à sévère due au SARS-CoV-2 et à risque de développer une insuffisance respiratoire sévère selon les critères prédéfinis par le protocole (taux de suPAR \geq 6 ng/mL mesuré à l'aide du kit suPARnostic Quick Triage) : OR = 0,36 ; IC_{95%} = [0,26 ; 0,49] ; p < 0,001. Les résultats sur les critères secondaires ont suggéré **un bénéfice modeste sur la durée médiane de séjour en USI (10 jours *versus* 14 jours) et sur le délai médian avant la sortie de l'hôpital (11 jours *versus* 12 jours)**. La mortalité à 28 jours a été analysée de manière exploratoire dans l'étude, ce qui ne permet pas de conclure sur ce critère d'intérêt, bien que l'incidence des décès ait été plus faible dans le groupe anakinra que dans le groupe placebo (3,2 % *versus* 6,9 %).

Par ailleurs, cette étude ayant été réalisée uniquement dans des centres grecques (29 centres) ou italiens (8 centres), la transposabilité des résultats à la pratique actuelle française ne peut être assurée, d'autant plus que le test suPAR n'est actuellement pas utilisé en pratique courante en France et de l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère, exclus de l'étude SAVE-MORE).

Aussi, prenant en compte :

- **D'une part, des données d'efficacité et de tolérance suggérant :**
 - **un impact clinique modeste sur l'amélioration de l'état clinique à 28 jours (évalué par l'échelle OMS à 11 points), de portée incertaine, observé chez des patients adultes ayant une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'un test suPAR \geq 6 ng/mL,**

- un impact modeste sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie des patients traités (gain de 1 jour sur la réduction de la durée d'hospitalisation ou de 4 jours sur la durée de séjour en unités de soins intensifs),
- Et d'autre part, considérant :
 - le critère de jugement principal de l'étude SAVE-MORE fondé sur une catégorisation non consensuelle de l'état clinique global du patient et de pertinence clinique discutable,
 - l'absence de donnée robuste à ce jour en termes de la morbi-mortalité (réduction de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès),
 - les incertitudes sur la transposabilité des données sur la pratique actuelle française dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère, exclus de l'étude SAVE-MORE) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur,
 - la non-utilisation en pratique courante en France du test suPAR pour le repérage des patients à risque d'évoluer vers des formes graves et qui seraient éligibles à ce traitement,

il n'est pas attendu un impact supplémentaire de KINERET (anakinra), chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 nécessitant une supplémentation en oxygène et à risque de développer une insuffisance respiratoire sévère selon les critères prédéfinis par le protocole (taux de suPAR \geq 6 ng/mL), sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et de vie.

En conséquence, KINERET (anakinra), en association aux soins standards incluant la corticothérapie systémique, n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié chez les patients nécessitant une supplémentation en oxygène et à risque de développer une insuffisance respiratoire sévère.

07.6 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)

► Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la COVID-19⁴⁷

Le HCSP rappelle que la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à dater de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire.

Le HCSP recommande

S'agissant des médicaments suivants dans l'indication « traitement du Covid-19 »

⁴⁷ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=980> [Consulté le 19/01/2022].

Etant posé que leur éventuelle prescription dans une autre indication, chez un patient atteint de COVID-19 ne doit, en règle, pas être interrompue du seul fait de cette pathologie, sauf intolérance, interaction médicamenteuse... :

➤ Traitement « *standard of care* »

○ Corticoïdes

1) Prescription d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour COVID-19 avec des symptômes évoluant depuis une semaine au moins :

- en service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
- avec oxygéno-requérance définie par une SpaO₂ ≤ 94 % en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
- âgés de moins de 70 ans ;
- après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ;
 - chez les patients âgés de plus de 70 ans ;
 - chez les femmes enceintes.

2) Prescription de dexaméthasone (DXM), à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum :

- à défaut, en cas de tension d'approvisionnement, prescription de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours ;
- ou prescription d'hydrocortisone en dernière intention à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours (avec une décroissance possible sur 3 à 4 jours) ;
- à défaut de données cliniques disponibles sur l'utilisation de la bétaméthasone dans le traitement du Covid-19, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule.

3) Administration de la corticothérapie par voie orale, chaque fois que cela est possible (absence de troubles digestifs, de troubles de la conscience, de troubles de déglutition), d'emblée ou en relais d'une administration intraveineuse.

4) Ne pas prescrire de corticoïdes chez les patients hospitalisés non oxygéno-requérants.

5) En période et/ou zone de circulation très active du virus SARS-CoV-2, ne pas prescrire de corticoïdes en routine chez les patients non hospitalisés ; cependant, en cas de maintien à domicile de patients oxygéno-requérants, stables et sans signe de gravité, une prescription de dexaméthasone pourrait être discutée.

Cette prescription doit toutefois respecter les conditions définies par la HAS précisant à minima :

- les patients cibles,
- les objectifs,
- les indications, et contre-indications,
- les modalités de traitement et de surveillance.

6) Réalisation d'études académiques évaluant l'utilisation des corticoïdes en ambulatoire chez des patients atteints de COVID-19.

7) Chez les enfants atteints de PIMS (*pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*), une corticothérapie par méthylprednisolone à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j pendant au moins 5 jours.

► **Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du COVID-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6²⁹²⁹³⁰**

Le HCSP recommande (recommandation temporaire dans l'attente de nouveaux éléments)

➤ **S'agissant du tocilizumab :**

dans toutes les situations :

- de poursuivre la démarche d'évaluation en privilégiant très fortement l'inclusion des patients dans les études cliniques randomisées existantes prévoyant un suivi prolongé jusqu'à J60 au minimum ;

- de réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les populations cibles du traitement par tocilizumab et les conditions dans lesquelles son utilisation pourrait être bénéfique ;
- de ne pas utiliser le tocilizumab de manière systématique ;
- de ne pas utiliser le tocilizumab en cas de coinfection bactérienne ou fongique prouvée ou suspectée et/ou chez les malades fortement immunodéprimés ;
- de ne pas prescrire le tocilizumab en ambulatoire ;
- de ne pas prescrire de deuxième dose.

En unité de médecine :

- de conditionner l'utilisation du tocilizumab à une décision collégiale comportant l'évaluation du rapport bénéfice/risque de son utilisation uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit et ayant un état inflammatoire marqué (CRP \geq 75 mg/L) et en absence d'amélioration après 48 h de SOC incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent).

En unité de soins critiques (réanimation, USI)

- de ne pas utiliser le tocilizumab chez les patients sous ventilation mécanique invasive ;
- de conditionner l'utilisation du tocilizumab à une décision collégiale comportant l'évaluation du rapport bénéfice/risque de son utilisation chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation non invasive, en absence d'amélioration après 48 h de SOC incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent), dans un délai maximal de 72 heures après l'admission en réanimation.

- **S'agissant du sarilumab :**
de ne pas utiliser le sarilumab, quelle que soit la situation ;
- **S'agissant de l'anakinra⁴⁸ :**
de ne pas utiliser l'anakinra, quelle que soit la situation.

Le HCSP souligne que ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de son avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

08.2 Autres recommandations

Sans objet.

08.3 Place de KINERET (anakinra) dans la stratégie thérapeutique

Sur la base des données disponibles de l'étude SAVE-MORE et considérant :

- l'impact clinique modeste sur l'amélioration de l'état clinique à 28 jours (évalué par l'échelle OMS à 11 points), de portée incertaine, observé chez des patients adultes ayant une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'un test suPAR \geq 6 ng/mL,
- l'absence de donnée robuste à ce jour en termes de morbi-mortalité (réduction de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès),
- l'impact modeste sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie des patients traités (gain de 1 jour sur la réduction de la durée d'hospitalisation ou de 4 jours sur la durée de séjour en unités de soins intensifs),

⁴⁸ A noter qu'au moment de la publication de la recommandation du HCSP, l'anakinra n'avait pas d'AMM. Les résultats de l'étude SAVE-MORE (phase III) n'étaient pas encore disponibles.

- les incertitudes sur la transposabilité des données à la pratique actuelle française dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère, exclus de l'étude SAVE-MORE) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation de ce traitement immunosuppresseur,
- la non-utilisation en pratique courante en France du test suPAR pour le repérage des patients à risque d'évoluer vers des formes graves et qui seraient éligibles à ce traitement,
- l'existence d'alternatives thérapeutiques, notamment le tocilizumab en association à la corticothérapie ayant un meilleur niveau de preuve en termes de démonstration de la réduction de la mortalité et de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès (étude RECOVERY et méta-analyse de l'OMS).

La Commission de la Transparence considère que KINERET (anakinra) n'a pas de place, en l'état actuel des données dans la stratégie de prise en charge de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

► La spécialité KINERET (anakinra) est un médicament à visée curative.

► Bien que les données disponibles aient suggéré une amélioration modeste de l'état clinique du patient à 28 jours à partir d'une échelle descriptive de progression clinique de l'OMS (critère principal de pertinence clinique discutable) ; la Commission considère que le rapport efficacité/effets indésirables du KINERET (anakinra) est à ce jour mal établi, en l'absence de données robustes sur la réduction de la mortalité ou de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou décès (analyse exploratoire de l'étude SAVE-MORE), critères d'intérêt majeur dans ce contexte clinique.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques (cf rubrique 05 comparateurs cliniquement pertinents), notamment le tocilizumab en association de la corticothérapie ayant un meilleur niveau de preuve en termes de démonstration de la réduction de la mortalité globale, de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou du décès chez les patients non intubés à l'inclusion (étude RECOVERY et méta-analyse de l'OMS).

► KINERET (anakinra) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du COVID 19 en l'absence de données robustes et considérant les alternatives disponibles notamment le tocilizumab en association à la corticothérapie dans l'indication considérée.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier les unités de soins intensifs et de l'Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI),
- du besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de la COVID-19 sévère et critique, en raison de l'absence de traitement curatif disponible,

- de l'impact clinique modeste sur l'amélioration de l'état clinique à 28 jours (évalué par l'échelle OMS à 11 points), de portée incertaine,
- de l'absence de donnée robuste à ce jour en termes de la morbi-mortalité (réduction de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès),
- de l'impact modeste sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie des patients traités (gain de 1 jour sur la réduction de la durée d'hospitalisation ou de 4 jours sur la durée de séjour en unité de soins intensifs),
- des incertitudes sur la transposabilité des données à la pratique actuelle française dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère, exclus de l'étude SAVE-MORE) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur,
- l'absence d'utilisation en pratique courante en France du test suPAR pour le repérage des patients éligibles à ce traitement,

KINERET (anakinra) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KINERET (anakinra) est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de KINERET (anakinra) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 31/12/2021 Date d'examen : 09/02/2022 Date d'adoption : 16/02/2022 Date d'audition du laboratoire : 30/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	KINERET 100 mg / 0,67 mL, solution injectable en seringue pré-remplie B/1 seringue pré-remplie en verre de 0,67 mL (CIP : 34009 277 319 5 2) B/7 seringues pré-remplies en verre de 0,67 mL (CIP : 34009 277 320 3 4) B/28 seringues pré-remplies en verre de 0,67 mL (CIP : 34009 277 322 6 3)
Demandeur	Swedish Orphan Biovitrum (SOBI)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 08/03/2002 (polyarthrite rhumatoïde) date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - 15/11/2013 : extension d'indication dans les syndromes périodiques associés à la cryopyrine ; - 06/04/2018 : extension d'indication dans la maladie de Still (maladie de Still de l'adulte et Arthrite Juvénile Idiopathique chez l'enfant y compris le nourrisson à partir de 8 mois pesant au moins 10 kg) ; - 28/04/2020 : extension d'indication dans la fièvre méditerranéenne familiale ; - 17/12/2021 : extension d'indication dans la COVID-19.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Médicament d'exception
Code ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukines L04AC03 Anakinra

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire