

FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

anakinra

MEDICAMENT D'EXCEPTION

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception (www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

KINERET 100 mg/0,67 ml, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 (CIP : 34009 277 319 5 2)

Boîte de 7 (CIP : 34009 277 320 3 4)

Boîte de 28 (CIP : 34009 277 322 6 3)

Laboratoire SOBI (SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM)

01 INDICATION REMBOURSABLE*

Polyarthrite rhumatoïde

Traitement de dernier recours dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies.

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

Traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois et pesant au moins 10 kg.

Maladie de Still

KINERET est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement de la maladie de Still, notamment l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique et la maladie de Still de l'adulte

(MSA), associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes.

KINERET peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres anti-inflammatoires et traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). »

02 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament d'exception.

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie et en rhumatologie.

03 MODALITES D'UTILISATION**

Voir le dernier RCP en vigueur.

04 STRATEGIE THERAPEUTIQUE*

Polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription systématique d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïde à faible dose) et d'un traitement de fond (méthotrexate, antipaludéens de synthèse, salazopyrine, sels d'or...) afin d'entraîner une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire et le handicap ultérieur. Le traitement de fond considéré comme le plus efficace est le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers traitements de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond pour un autre.

Les anti-TNF tels que l'étanercept (ENBREL) et l'adalimumab (HUMIRA) sont employés seuls ou en association au méthotrexate, en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication). L'infliximab (REMICADE) doit être employé en association avec un médicament de fond, en particulier le méthotrexate. Les anti-TNF peuvent être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Par ailleurs, en février 2013 la Société Française de Rhumatologie a précisé que « bien que ce médicament ne soit pas considéré actuellement comme aussi efficace que les autres biothérapies disponibles dans l'indication polyarthrite rhumatoïde à l'échelon de groupe, il semble que le KINERET est toujours utile chez certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ».

Place de KINERET

Au vu des données disponibles, l'anakinra administré en une injection sous-cutanée quotidienne approximativement à la même heure constitue un traitement de dernier recours dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies.

L'association de KINERET à l'étanercept ou à d'autres anti-TNF n'est pas recommandée en raison d'augmentation du risque d'infections graves sans majoration du bénéfice clinique (cf. « Mises en garde, Précautions d'emploi » et « Interactions » du RCP).

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

Les cryopyrinopathies étant génétiquement déterminées et de début précoce, notamment la forme la plus sévère (CINCA/NOMID), il est nécessaire de débiter dès le diagnostic un traitement de fond efficace pour éviter les atteintes viscérales, articulaires et les troubles de la croissance.

Actuellement, les seuls traitements de fond ayant démontré leur efficacité dans les CAPS sont les inhibiteurs de l'interleukine-1. Un traitement par antagonistes de l'IL-1 au long cours doit être proposé aux patients atteints de MWS et de CINCA pour éviter les poussées de la maladie et pour tenter d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire. Il doit aussi être proposé aux patients souffrant d'un FCAS sévère, non limité à l'urticaire au froid.

Deux molécules anti-interleukine 1 ont actuellement l'AMM en France :

- l'anakinra (analogue de l'antagoniste naturel du récepteur à l'IL-1a et b), de demi-vie courte (4-6 heures), pouvant passer la barrière hémato-encéphalique, nécessite une injection quotidienne et est autorisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 8 mois ou pesant au moins 10 kg ;
- le canakinumab (anticorps monoclonal entièrement humanisé anti-IL1 β), de demi-vie très longue (28-30 jours), nécessite une injection bimensuelle, et est autorisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans ; il n'a pas été prouvé que le canakinumab passait la barrière hémato-encéphalique.

Le fait que l'anakinra passe la barrière hémato-encéphalique, conduit à un effet potentiel de l'anakinra sur les symptômes neurologiques de la maladie.

Place de KINERET

Compte tenu des résultats d'une étude prospective menée chez des patients atteints de la forme la plus sévère des CAPS (syndrome CINCA), l'anakinra est un traitement de première intention des trois entités cliniques des CAPS, chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans, au même titre que le canakinumab. L'absence d'études comparatives ne permet pas la hiérarchisation de ces produits au sein de la stratégie thérapeutique.

Entre 8 mois et 2 ans, l'anakinra est le seul traitement disposant de l'AMM et ayant démontré son efficacité.

Les autres traitements pharmacologiques utilisés par le passé (colchicine, des DMARD (Disease-modifying AntiRheumatic Drug) et des biothérapies anti-TNF, immunoglobulines IV) ne sont plus recommandés.

Maladie de Still

► Chez l'enfant

Le traitement de l'AJIs repose sur les AINS, la corticothérapie et des biothérapies particulièrement les antagonistes des cytokines de l'inflammation telles que les interleukines 1 et 6 (anakinra, canakinumab et tocilizumab), en fonction de la gravité de la maladie.

- En première intention :

Pour les patients en échec (après un maximum de 15 jours) ou intolérance des AINS, le traitement de première intention le plus classique est la corticothérapie générale (PNDS AJIs 2017).

Toutefois, selon le PNDS, dans certains cas, une biothérapie anti-IL-1 peut se discuter avant une corticothérapie générale, après avis d'un centre de référence ou de compétence. Des données observationnelles non comparatives de faible niveau de preuve concernant un traitement précoce par l'anakinra avant la corticothérapie sont disponibles. Cette utilisation de l'anakinra en première intention correspond en particulier à des situations cliniques exceptionnelles et/ou menaçantes (avis d'expert).

- En deuxième intention :

Chez les patients ayant reçu une corticothérapie générale, en l'absence de réponse clinique après 1 à 2 semaines de corticothérapie ou corticodépendance en cours de décroissance ou effet indésirable majeur, une biothérapie anti-IL-1 ou anti-IL-6 peut être envisagée.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé les biothérapies ciblant l'IL-1 ou l'IL-6 dans l'AJIs, ce qui ne permet pas de les hiérarchiser dans la prise en charge.

ILARIS (canakinumab, anti-IL 1) et ROACTEMRA (tocilizumab, anti-IL 6) sont indiqués chez les enfants en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et par corticoïdes. ILARIS s'administre par voie SC une fois par mois (4 mg/kg chez les patients à partir de l'âge de 2 ans, pesant au moins 7,5 kg, dose maximale 300 mg) et ROACTEMRA s'administre en perfusion IV d'1 heure toutes les 2 semaines (8 mg/kg chez les enfants à partir de 2 ans de poids \geq 30 kg et 12 mg/kg chez ceux pesant moins de 30 kg) ou en une injection SC/semaine si poids \geq 30 kg ou toutes les 2 semaines si poids < 30 kg à partir de 1 an.

L'anakinra a une AMM dès l'âge de 8 mois (poids minimum de 10 kg) et s'administre en une injection sous-cutanée une fois par jour.

Place de KINERET :

La place de KINERET se situe principalement en deuxième intention après réponse inadéquate, intolérance ou dépendance à la corticothérapie générale. Son utilisation en première intention peut se discuter avant une corticothérapie générale en particulier dans des situations exceptionnelles d'urgence sur avis d'un centre de référence ou de compétence

■ Chez l'adulte

Selon le PNDS 2017, la stratégie thérapeutique suit quelques règles consensuelles :

-la corticothérapie générale à forte dose reste le traitement de 1ère intention. Du fait des effets indésirables de ce traitement, une décroissance rapidement progressive est nécessaire, avec un objectif de dose de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines et d'arrêt à 3 mois. L'impossibilité d'atteindre ces objectifs doit être considérée comme une réponse inadéquate et un traitement de fond doit être envisagé.

-dans les formes systémiques, l'utilisation d'une biothérapie anti-IL1 disposant d'une AMM (canakinumab ou anakinra) ou anti-IL6 (hors AMM) est justifiée en raison de leur efficacité supérieure au méthotrexate.

-le méthotrexate garde une place dans les formes articulaires prédominantes ou paucisymptomatiques.

-les biothérapies ciblant le TNF ont une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6. Ils gardent une place dans les formes articulaires chroniques.

Selon le PNDS, les anti-IL1 (préférentiellement l'anakinra) peuvent être introduits :

- chez les patients en réponse inadéquate à la corticothérapie et rechutant lors de la décroissance rapide des corticoïdes (cortico-dépendance),

- chez les patients naïfs de corticoïdes, de façon concomitante de la corticothérapie ou éventuellement seuls, après discussion en RCP de centre de référence.

Place de KINERET :

La place de KINERET se situe principalement en deuxième intention après réponse inadéquate, intolérance ou dépendance à la corticothérapie générale. Son utilisation en première intention peut se discuter avant une corticothérapie générale en particulier dans des situations exceptionnelles d'urgence sur avis d'un centre de référence ou de compétence.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques¹ avec l'anakinra mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹ Cf. RCP de KINERET et PGR.

Indications (dates des avis CT)	SMR	Rappel du libellé d'ASMR attribué par la CT
<p>- Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en association avec le methotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.</p> <p>(17 septembre 2014)</p>	Faible	<p>Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.</p>
<p>- Chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS), notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le syndrome chronique infantile neurologique, cutanée et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID), - Le syndrome de Muckle-Wells (MWS), - Le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS). <p>(17 septembre 2014)</p>	Important	<p>Compte tenu de son efficacité montrée dans des formes sévères des cryopyrinopathies (syndrome CINCA/NOMID) malgré les limites méthodologiques des études disponibles, de sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique, de l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients âgés de moins de 2 ans et malgré la nécessité d'injections quotidiennes, KINERET, comme ILARIS, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II), dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois et pesant au moins 10 kg.</p>
<p>KINERET est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement de la maladie de Still, notamment l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique et la maladie de Still de l'adulte (MSA), associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes.</p> <p>KINERET peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres anti-inflammatoires et traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).</p> <p>(20 mars 2019)</p>	Important	<p><u>Arthrite juvénile systémique (AJIs)</u> Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité de KINERET démontrée versus placebo après un mois de traitement en double aveugle dans l'étude Quartier et al. chez des patients en échec de la corticothérapie (faible effectif et courte durée), - l'absence de données versus les autres biothérapies ayant une AMM en deuxième intention à savoir le canakinumab (autre anti-IL 1) et le tocilizumab (anti-IL6), ne permettant pas de le situer par rapport à ces derniers, - la place établie de KINERET dans la prise en charge de l'arthrite juvénile systémique (maladie rare) depuis de nombreuses années, <p>la Commission considère que KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'AJIs.</p> <p><u>Maladie de Still de l'adulte (MSA)</u> Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la faiblesse méthodologique des données d'efficacité disponibles (étude ouverte n'ayant pas montré de différence versus traitement de fond [DMARD] chez un faible effectif de patients, études observationnelles sans groupe contrôle) ne permettant pas d'apprécier sa quantité d'effet et, - l'absence de données versus le canakinumab, autre anti-IL 1 disposant d'une AMM dans cette indication (non encore évalué par la Commission), ne permettant pas de le situer par rapport à ce dernier, - la place établie de KINERET dans la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte depuis de nombreuses années particulièrement en l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM et prise en charge à ce jour, <p>la Commission considère que KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Still de l'adulte.</p>

06 PRIX ET REMBOURSEMENT DES PRESENTATIONS DISPONIBLES

► Coût de traitement

Nom et Dose	Voie d'administration	Conditionnement	Code CIP	Prix TTC ou CTJ ou cure
KINERET 100 mg, solution injectable, 0,67 ml en seringue préremplie	Injection sous-cutanée	Boîte de 1	34009 277 319 5 2	
KINERET 100 mg, solution injectable, 0,67 ml en seringue préremplie	Injection sous-cutanée	Boîte de 7	34009 277 320 3 4	
KINERET 100 mg, solution injectable, 0,67 ml en seringue préremplie	Injection sous-cutanée	Boîte de 28	34009 277 322 6 3	

Le coût de traitement est renseigné par la DSS.

► Taux de remboursement

Le taux de remboursement est renseigné par la DSS.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...)

*Cf. avis de la CT du 17/09/2014 et du 06/02/2019, consultables sur le site de la HAS :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267

** Cf. RCP:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :
Haute Autorité de Santé – DEMESP
5, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex