



 **Pr Kineret^{MD}**
(anakinra)

**NE CONVIENT
PEUT-ÊTRE PAS
À CHAQUE PATIENT
ATTEINT DE PR
OU DE NOMID,
mais il pourrait
être un traitement
approprié pour elle**

Pr KINERET^{MD} (anakinra) est indiqué pour¹ :

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- Réduire les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) évolutive chez les patients âgés de 18 ans et plus
- Inhiber l'évolution des lésions structurelles en freinant les érosions et la dégradation du cartilage chez les patients qui présentent une PR évolutive malgré un traitement par des doses stables de méthotrexate (MTX)

KINERET peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), notamment le MTX.

* L'importance clinique est inconnue.

SYNDROMES PÉRIODIQUES ASSOCIÉS À LA CRYOPYRINE (CAPS)

- Traitement de la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID en anglais) chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons de 8 mois et plus ayant un poids de 10 kg ou plus

L'IL-1 est impliquée à la fois dans la PR et la NOMID*

L'IL-1 dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)¹⁻³

Le spectre de la PR est composé d'éléments auto-immuns et auto-inflammatoires.

- On pense que la PR est induite par des lymphocytes T et des macrophages activés par des antigènes, qui produisent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α)

AUTO-IMMUNE

La PR est principalement considérée comme une maladie auto-immune

AUTO-INFLAMMATOIRE

Les patients difficiles à traiter pourraient présenter une PR comportant davantage d'éléments auto-inflammatoires que ceux qui correspondent au profil standard^{1,2}.

- L'IL-1 a des effets pro-inflammatoires et active les molécules effectrices responsables de la destruction des articulations.
- L'IL-1 et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) ont été identifiés dans le liquide synovial et la partie intérieure de la membrane synoviale de patients atteints de PR et d'arthrose.

L'IL-1 dans la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID en anglais)¹

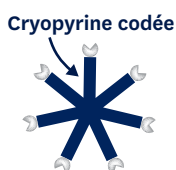
Mutation du gène CIAS1/NLRP3



Des mutations du gène CIAS1/NLRP3 ont été mises en évidence chez une majorité de patients atteints d'un CAPS, par exemple la NOMID.

D'après la monographie de KINERET.

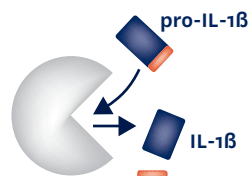
Activation de l'inflammasome CIAS1/NLRP3



Inflammasome NLRP3

Le CIAS1/NLRP3 code pour la cryopyrine, qui est une composante de l'inflammasome.

Maturation et sécrétion d'IL-1 β

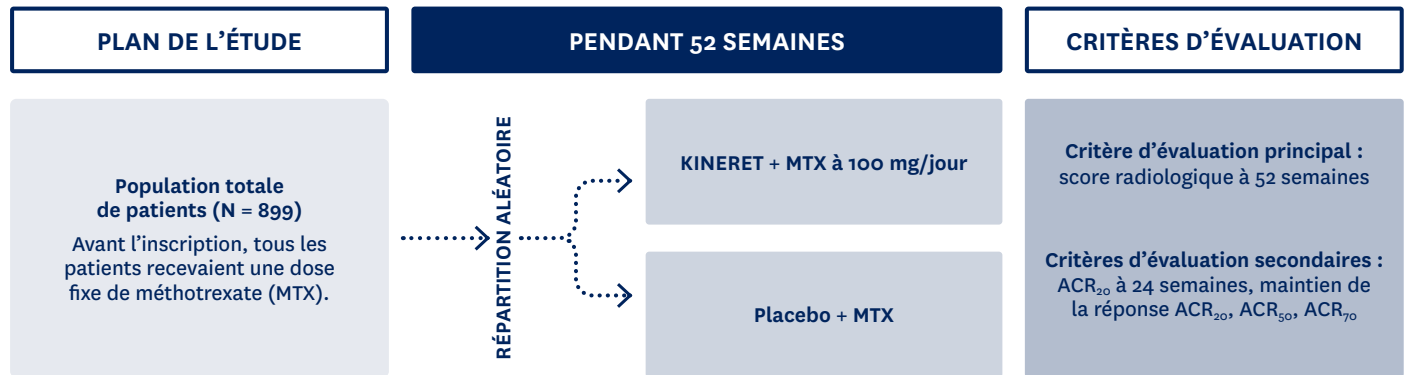


L'activation de l'inflammasome entraîne la maturation protéolytique et la sécrétion d'IL-1 β , qui produit un large éventail d'effets.

KINERET neutralise l'activité biologique de l'IL-1 α et de l'IL-1 β et inhibe leur liaison au récepteur de type I de l'IL-1 (IL-1R1).

* L'importance clinique est inconnue.
CAPS : syndromes périodiques associés à la cryopyrine
CIAS1 : syndrome familial auto-inflammatoire au froid de type 1
IL-1 : interleukine-1 humaine
IL-1Ra : antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine
NLRP3 : protéine-3 de la famille des NLR contenant un domaine pyrine

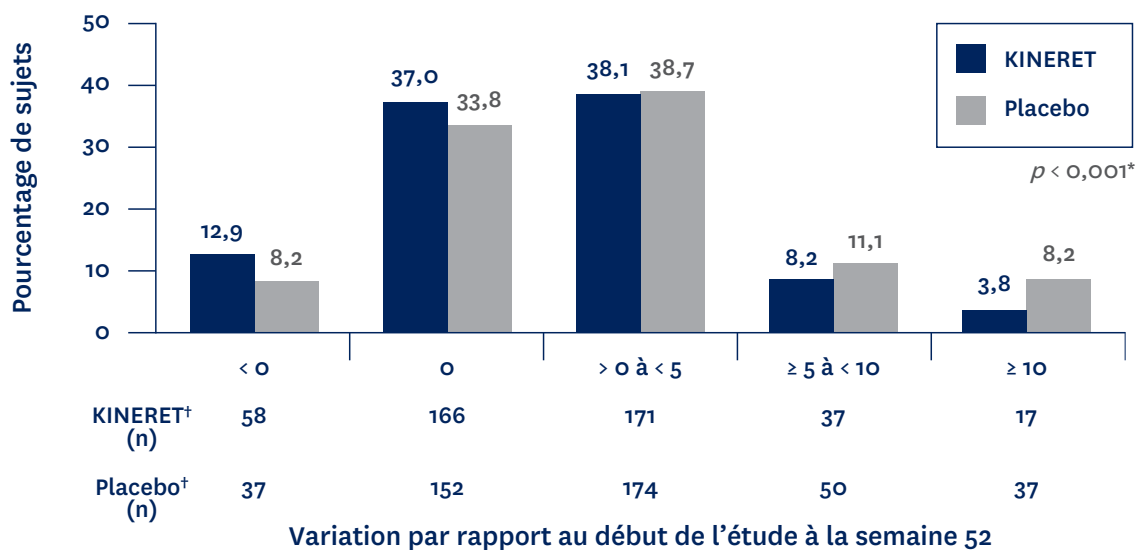
L'efficacité de KINERET a été démontrée dans une étude de validation, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, qui incluait des **patients atteints de PR évolutive prenant du MTX (N = 899)**¹



D'après la monographie de KINERET.

CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL

À la semaine 52, chez les patients prenant l'association KINERET + MTX, on a observé une réduction significative de la progression de la maladie mesurée à la radiographie (SSTm) par rapport au placebo¹.



D'après la monographie de KINERET.

* valeur *p* selon le test de la somme des rangs de Wilcoxon

† n représente le nombre de sujets qui ont été répartis de manière aléatoire et ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude.

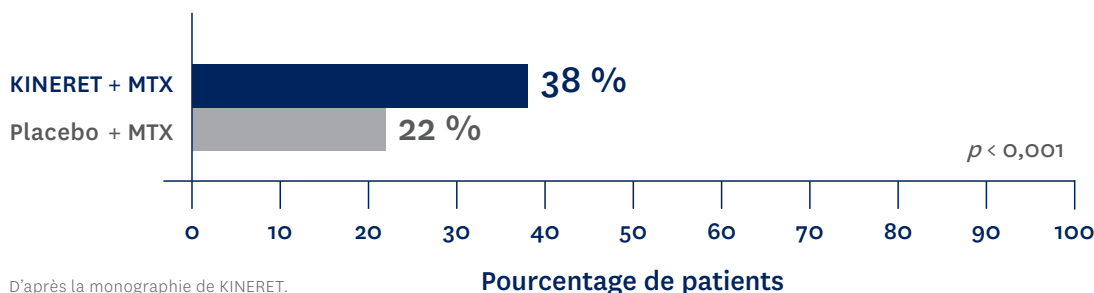
ACR : American College of Rheumatology

MTX : méthotrexate

SSTm : score de Sharp total modifié

CRITÈRE D'ÉVALUATION SECONDAIRE

Le sixième mois, les signes et symptômes d'un nombre significativement plus élevé de patients se sont améliorés en fonction de leur réponse ACR₂₀ avec l'association KINERET + MTX par rapport à l'association placebo + MTX¹



D'après la monographie de KINERET.

Il a été démontré que KINERET est généralement bien toléré par les patients atteints de PR¹

Infections graves

- > Dans l'ensemble des études pivots, KINERET a été associé à une fréquence accrue d'infections graves (1,7 %) comparativement au placebo (1,0 %) chez les patients atteints de PR.
- > Un petit sous-groupe de patients atteints de PR et d'asthme a présenté une fréquence plus élevée d'infections graves après le traitement avec KINERET (4,5 %) comparativement au placebo (0,0 %).

Résumé des effets indésirables rapportés par au moins 5 % des patients traités avec KINERET dans les études cliniques pivots contrôlées par placebo réalisées avec une dose de 100 mg/jour

	Patients traités avec KINERET (n = 1 565)	Patients ayant reçu un placebo (n = 733)
Réactions au point d'injection	70,8	28,5
Symptômes comparables à ceux de la grippe	5,9	5,5
Arthralgie	5,9	6,4
Exacerbation de la PR	19,3	28,9
Infection des voies respiratoires supérieures	13,8	16,6
Sinusite	6,9	6,7
Maux de tête	11,6	9,0
Douleur abdominale	5,2	4,8
Nausées	8,4	6,7
Diarrhée	6,9	5,2

D'après la monographie de KINERET.

À l'exception des RPI, il ne semble pas y avoir de différence dans la proportion de patients ayant interrompu le traitement pour cause d'effets indésirables dans les groupes KINERET et dans le groupe placebo¹.

- > La plupart des RPI décrites comme étant légères ou modérées sont survenues au cours des quatre premières semaines de traitement et ont duré entre 14 et 28 jours.
- > Pour l'ensemble des études pivots, le taux d'abandon global dû aux RPI s'élevait à 6 %.

Dans une étude à long terme, ouverte et non contrôlée, KINERET a démontré son efficacité et un profil d'innocuité bien toléré chez les **patients atteints de NOMID**¹.

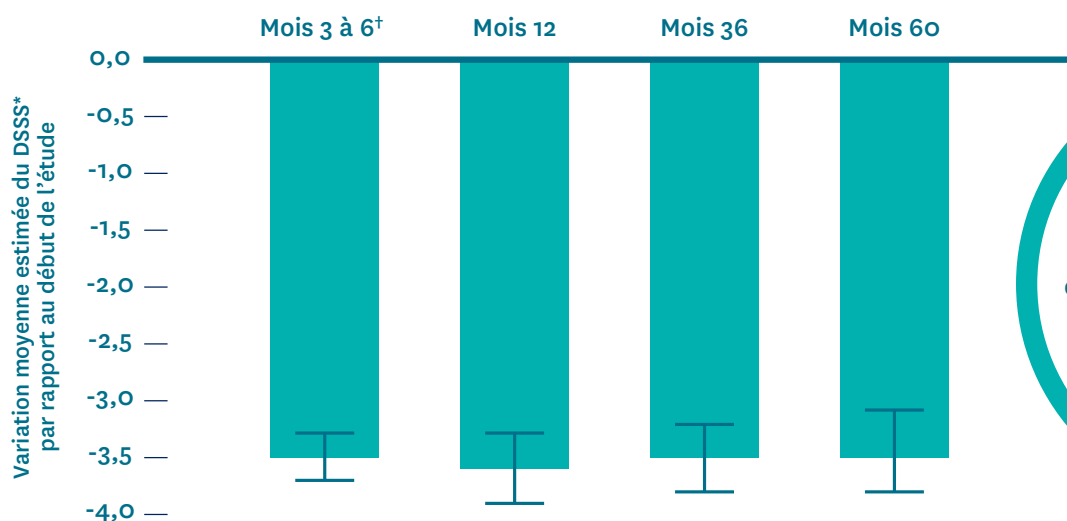
PLAN DE L'ÉTUDE	PENDANT UNE DURÉE MAXIMALE DE 5 ANS	CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL
Population totale de patients (N = 43) Enfants et adultes inclus (tranche d'âge : 0,7 à 46 ans)	Schéma posologique de KINERET • Les patients ont reçu une dose initiale de 1 à 2,4 mg/kg de poids corporel. • La dose a été ajustée par incréments de 0,5 à 1 mg/kg pour permettre de maîtriser les signes et symptômes de la maladie, avec une dose maximale de 8,2 mg/kg/jour.	Symptômes de la NOMID mesurés par le DSSS (Diary Symptom Sum Score ou score de sévérité des symptômes consigné dans le journal)

D'après la monographie de KINERET.

Les patients atteints de NOMID prenant KINERET ont présenté des améliorations du DSSS par rapport aux valeurs du début de l'étude sur 60 mois de traitement¹

Le DSSS variait entre 0 et 20 pour les principaux symptômes de la maladie, notamment : fièvre, éruption cutanée, douleurs articulaires, vomissements et maux de tête.

Variation estimée du DSSS global par rapport au début de l'étude chez les patients atteints de NOMID sévère (population ITT ayant tenu le journal)



Les résultats étaient cohérents dans tous les sous-groupes, y compris en ce qui concerne l'âge, le sexe, la présence de la mutation du gène *CIAS1-NLRP3* et le phénotype de la maladie¹.

* La valeur initiale moyenne (É.-T.) était de 4,5 (3,2).

† L'intervalle des mois 3 à 6 représente la moyenne estimée des visites du 3^e mois et du 6^e mois.

CIAS1 : syndrome familial auto-inflammatoire au froid de type 1

É.-T. : écart-type

IC : intervalle de confiance

ITT : intention de traiter

NLRP3 : protéine-3 de la famille des NLR contenant un domaine pyrine

NOMID : maladie systémique inflammatoire à début néo-natal

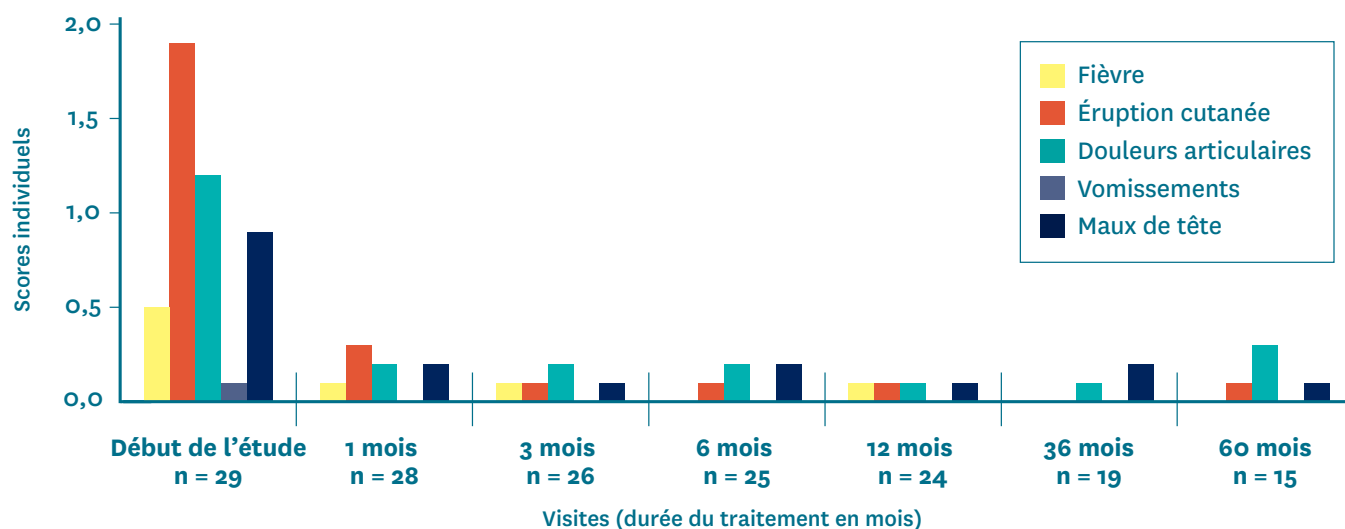
D'après la monographie de KINERET.

Les estimations des variations par rapport au début de l'étude et les IC à 95 % reposent sur un modèle d'analyse de covariance sur mesures répétées, qui inclut la consultation comme facteur fixe et la valeur initiale comme covariable.

Cas observés dans la population ITT ayant tenu le journal (N = 29)

Chez tous les patients, des variations ont été observées dans les symptômes individuels de la maladie dans les 10 jours suivant l'instauration du traitement avec KINERET et elles se sont maintenues pendant une durée maximale de 5 ans avec l'administration continue du traitement¹.

Symptômes individuels de la maladie par visite (population ITT ayant tenu le journal)



D'après la monographie de KINERET.

Scores de symptômes consignés dans le journal, principaux symptômes : 0 = aucun symptôme, 1 = symptômes légers, 2 = symptômes modérés, 3 = symptômes plus graves, 4 = symptômes graves.

KINERET : profil d'innocuité et de tolérabilité¹

Profil d'innocuité dans le cadre de la NOMID (basé sur une étude ouverte non contrôlée)

- Au cours de la période d'étude de 5 ans, 14 patients (32,6 %) ont déclaré 24 effets indésirables graves (EIG).
 - Les types d'EIG les plus fréquents sont les infections.
- Au cours de la période d'étude de 5 ans, 17 réactions au point d'injection (RPI) ont été signalées chez 10 patients.
- La majorité des RPI étaient légères (76 %) à modérées (24 %).
- Aucune RPI n'a été signalée après la deuxième année de traitement, et aucun patient n'a interrompu définitivement ou temporairement le traitement avec KINERET en raison de réactions au point d'injection.
- La fréquence de déclaration des effets indésirables (EI), y compris des infections, était plus élevée au cours des 6 premiers mois de traitement.

KINERET : profil d'innocuité et de tolérabilité¹

Sélection d'EI survenus en cours de traitement (≥ 15 % des patients) pendant l'étude sur KINERET d'une durée de 60 mois

Classification par discipline médicale Terme préférentiel	Population étudiée	
	Nombre de sujets (N = 43) n (%)	Nombre d'événements (nombre total de patients-année = 159,8) F (événements par patients-année)
Tout EI	38 (88,4)	979 (6,1)
Infections et infestations	36 (83,7)	218 (1,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	17 (39,5)	48 (0,3)
Nasopharyngite	15 (34,9)	40 (0,3)
Sinusite	12 (27,9)	28 (0,2)
Infection de l'oreille	11 (25,6)	23 (0,1)
Otite moyenne	11 (25,6)	20 (0,1)
Gastro-entérite	7 (16,3)	8 (0,1)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	27 (62,8)	136 (0,9)
Pyrexie	17 (39,5)	51 (0,3)
Fatigue	10 (23,3)	27 (0,2)
Réaction au point d'injection	8 (18,6)	12 (0,1)
Affections du système nerveux	21 (48,8)	125 (0,8)
Maux de tête	21 (48,8)	115 (0,7)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	20 (46,5)	200 (1,3)
Arthralgie	18 (41,9)	133 (0,8)
Douleur aux membres	9 (20,9)	27 (0,2)
Cervicalgie	8 (18,6)	11 (0,1)
Dorsalgie	7 (16,3)	22 (0,1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	18 (41,9)	83 (0,5)
Douleur oropharyngée	9 (20,9)	27 (0,2)
Toux	9 (20,9)	19 (0,1)
Affections gastro-intestinales	17 (39,5)	79 (0,5)
Diarrhée	10 (23,3)	16 (0,1)
Vomissements	7 (16,3)	25 (0,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	15 (34,9)	56 (0,4)
Éruption cutanée	14 (32,6)	51 (0,3)
Affections oculaires	14 (32,6)	44 (0,3)
Hyperémie oculaire	12 (27,9)	35 (0,2)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	11 (25,6)	15 (0,1)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	7 (16,3)	10 (0,1)

Voir la monographie de produit pour consulter la liste complète des effets indésirables.

D'après la monographie de KINERET.

EI : effet indésirable

F : nombre total d'événements

NOMID : maladie systémique inflammatoire à début néo-natal

Posologie recommandée dans le cadre de la PR¹

DOSE INITIALE ET DOSE D'ENTRETIEN CHEZ L'ADULTE

100 MG/JOUR PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE

La dose doit être administrée chaque jour à peu près au même moment de la journée.
Il est recommandé d'alterner les points d'injection.

PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Les médecins peuvent envisager d'administrer une autre dose de 100 mg de KINERET tous les deux jours aux patients atteints de PR qui ont subi une grave réduction de la fonction rénale, par exemple une insuffisance rénale terminale (IRT).

Posologie recommandée dans le cadre de la NOMID¹

DOSE INITIALE

1 À 2 MG/KG PAR JOUR PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE



AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES

INCRÉMENTS DE 0,5 À 1,0 MG/KG

Des augmentations de la dose peuvent s'avérer nécessaires au bout d'un à deux mois en fonction de la réponse thérapeutique.



DOSE D'ENTRETIEN HABITUELLE

3 À 4 MG/KG PAR JOUR

Peut être ajustée jusqu'à une dose maximale de 8 mg/kg/jour pour maîtriser l'inflammation active.
Nous disposons de très peu de données pour les doses supérieures à 5 mg/kg/jour.
La dose doit être administrée chaque jour à peu près au même moment de la journée.
Il est recommandé d'alterner les points d'injection.

Usage clinique :

Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucune différence en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre la population gériatrique et les patients plus jeunes dans les études sur la PR. Aucun patient âgé de 65 ans ou plus n'a été inscrit dans l'étude pivot sur la NOMID.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : l'efficacité de KINERET n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints de PR (arthrite juvénile idiopathique [AJI]). KINERET est déconseillé chez les enfants de moins de 8 mois atteints de NOMID.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Infections graves : chez les patients atteints de PR, une fréquence accrue d'infections graves a été observée; il convient d'interrompre le traitement avec KINERET si une infection grave se déclare. Chez les patients atteints de NOMID, il convient d'évaluer le risque de poussée de la maladie lors de l'arrêt du traitement avec KINERET par rapport au risque associé à la poursuite du traitement. Le traitement avec KINERET ne doit pas être instauré chez les patients présentant une infection active. L'innocuité et l'efficacité de KINERET n'ont pas été évaluées chez les patients immunodéprimés ou chez les patients atteints d'infections chroniques.

Réactions anaphylactiques : des réactions allergiques, y compris anaphylactiques, un angioœdème, de l'urticaire, des éruptions cutanées et un prurit ont également été signalés. Si ces affections se manifestent, arrêter le traitement avec KINERET et instaurer un traitement approprié.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Afin de limiter les dépôts amyloïdes au point d'injection, alterner régulièrement les points d'injection et ne pas injecter dans des zones enflées ou rouges.
- En cas de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et si aucune autre étiologie ne peut être établie, KINERET ne doit pas être réadministré et un autre traitement doit être envisagé. Les patients, en particulier les enfants, atteints du syndrome DRESS peuvent nécessiter une hospitalisation, cette affection pouvant être mortelle.
- Avant d'instaurer des traitements immunomodulateurs, notamment avec KINERET, effectuer des analyses chez les patients pour déceler toute infection tuberculeuse latente; nous ne disposons pas de données sur l'innocuité de KINERET chez les personnes atteintes de tuberculose latente.
- L'utilisation de KINERET en association avec des inhibiteurs du TNF n'est pas recommandée.
- Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés en même temps que KINERET.
- Évaluer l'état de santé des patients atteints d'insuffisance rénale avant d'instaurer le traitement; envisager un changement de schéma posologique pour ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale.
- Chez les patients asthmatiques, toute inflammation sous-jacente connue ou soupçonnée des voies respiratoires doit être maîtrisée avant l'instauration du traitement avec KINERET. Faire preuve de prudence dans le cas des patients présentant une inflammation sous-jacente des voies respiratoires.
- L'utilisation pendant la grossesse est possible uniquement si le bénéfice potentiel justifie le risque éventuel pour le fœtus.
- Faire preuve de prudence pour les femmes allaitantes.
- La fréquence des infections est supérieure dans la population âgée; la prudence est de mise.
- Évaluer la numération des neutrophiles avant l'instauration du traitement avec KINERET et une fois par trimestre pendant l'administration du traitement avec KINERET, pendant une période pouvant aller jusqu'à un an; ne pas instaurer le traitement si le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à $1 \times 10^9/L$.

Pour plus de renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse sobi.ca/KINERET_PM_FR pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document.

Vous pouvez également appeler notre service médical au **1 866 773-5274** pour vous procurer la monographie de produit.

Instauration du traitement avec

Kineret >>>>>
SUR LA BONNE VOIE^{MC}

Pour permettre à un patient de commencer un traitement avec KINERET, inscrivez-le au programme de soutien aux patients KINERET SUR LA BONNE VOIE^{MC}. Pour ce faire, contactez l'un de nos représentants par téléphone (au 1 866 204-3546, entre 8 h et 20 h [HE] du lundi au vendredi) ou par courriel (kineret@innomar-strategies.com) et remplissez le formulaire d'inscription.



Seringue préremplie à usage unique

Kineret^{MD}
(anakinra)

Tout sur KINERET, pour aider les professionnels de la santé à garder une longueur d'avance

Découvrez des contenus élaborés par des experts et conçus pour vous accompagner dans vos décisions cliniques



Regardez la **SÉRIE DE VIDÉOS**

consacrée à la science de
la PR auto-inflammatoire



Écoutez des **BALADOS**
proposant des discussions
passionnantes sur l'IL-1 et
l'inflammation



Téléchargez des **ÉTUDES DE CAS RÉELS**

qui mettent en avant
les enseignements tirés
de la pratique clinique

Accédez à des ressources additionnelles afin
de vous aider à soutenir vos patients

- **Communiquez** avec notre **gestionnaire de compte clinique**
- **Téléchargez** le **formulaire d'inscription** au programme de soutien aux patients
- **KINERET SUR LA BONNE VOIE^{MC}** et la **monographie de produit**
- **Accédez** à la **brochure** destinée aux patients sur les réactions au point d'injection



KINERETNext.ca

Rejoignez-nous et explorez dès aujourd'hui.