

## Observatoire des traitements anti-interleukine-1 hors AMM en France

**Linda Rossi-Semerano\***

Bruno Fautrel

Isabelle Koné-Paut et le groupe MAIL1



\*Rhumatologie pédiatrique, CeRéMAI,  
Centre de Référence des Maladies Auto-inflammatoires  
et  
Réseau RESRIP (rhumatismes inflammatoires pédiatriques)



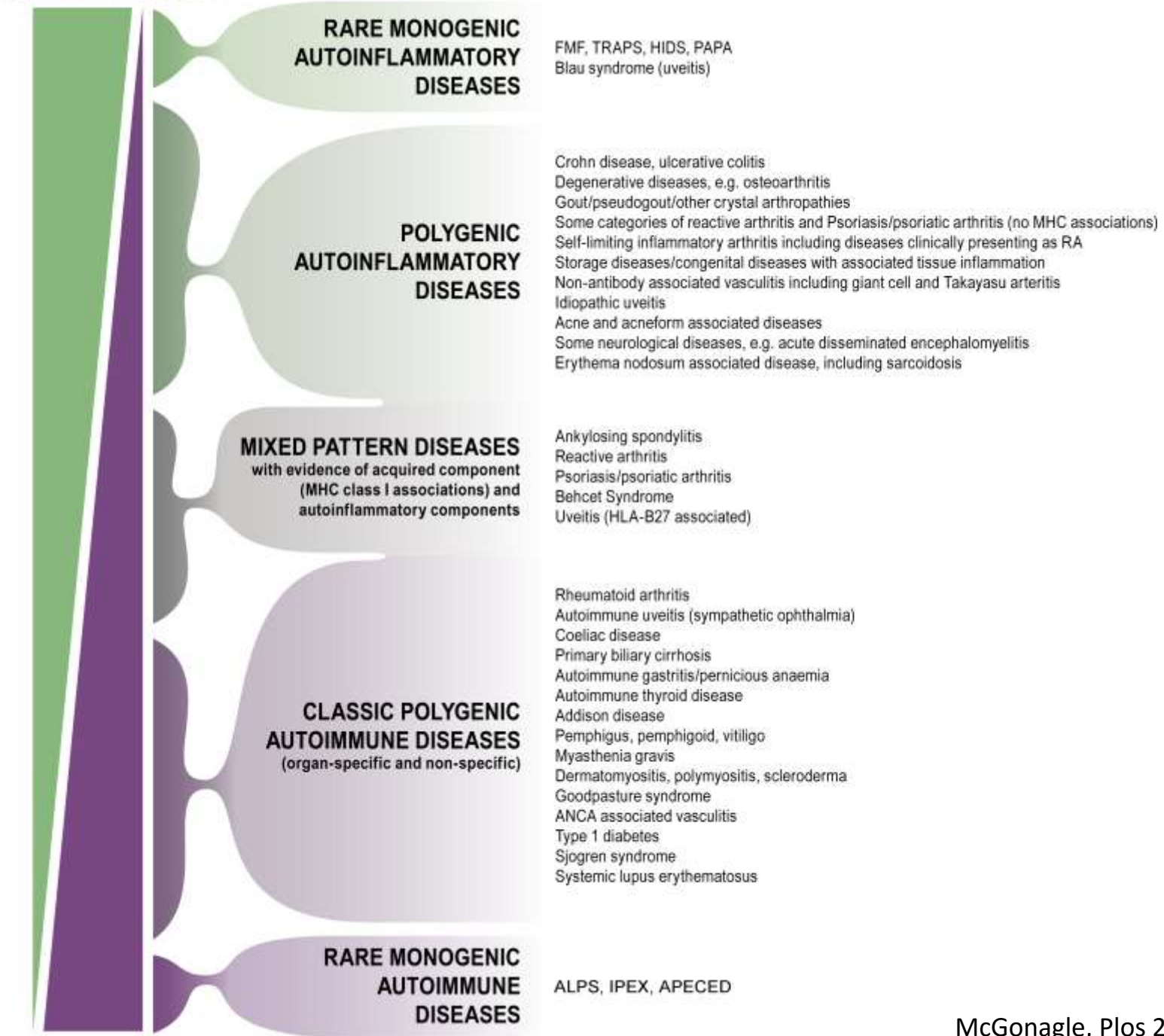
# Conflits d'intérêt



L'étude a été en partie financée par  
SOBI (Swedish Orphan Biovitrum AB-SE)

- Caractérisées par une dérégulation de la production de IL1 : excès d'inflammation sans signe d'auto-immunité
- Les fièvres récurrentes héréditaires (FRH) à transmission mendélienne ont été les premières MAI décrites (FMF, CAPS, TRAPS, HIDS ou MKD)
- Les inhibiteurs de l'IL1 ont montré une efficacité remarquable dans les MAI héréditaires (CAPS\*)

→ rôle essentiel de l'IL1 dans leur mécanisme



Disease	Molecular mechanism	Genetics
<i>Episodic and multisystemic</i>		
FMF	Inflammasome activation	Mendelian; <i>MEFV</i>
TRAPS	Multiple	Mendelian; <i>TNFRSF1A</i>
Mevalonate kinase deficiency (including HIDS)	Inflammasome activation	Mendelian; <i>MVK</i>
Muckle-Wells syndrome, FCU/FCAS	Inflammasome activation	Mendelian; <i>NLRP3</i>
NLRP12-associated disease	NF- $\kappa$ B activation	Mendelian; <i>NLRP12</i>
PFAPA	IL-1 $\beta$ pathway dysregulation	Unknown
<i>Episodic, affecting the joints</i>		
Gout	DAMP-induced inflammasome activation	Non-Mendelian
Pseudogout	DAMP-induced inflammasome activation	Non-Mendelian
<i>Episodic, affecting bone</i>		
CRMO	Uncharacterized	Unknown
<i>Persistent and multisystemic</i>		
CINCA/NOMID	Inflammasome activation	Mendelian; <i>NLRP3</i>
JIA	Uncharacterized	Non-Mendelian
AOSD	Uncharacterized	Non-Mendelian
Schnitzler syndrome	IL-1 $\beta$ pathway dysregulation	Unknown
Proteasome disability syndromes	IL-6 and interferon pathway dysregulation	Mendelian; <i>PSMB8</i>
Familial HLH	Impaired efficacy of cytotoxic T lymphocytes with compensatory macrophage activation	Mendelian; <i>UNC13D</i> , <i>PRF1</i> , <i>STX11</i>
Behçet disease	Uncharacterized	Non-Mendelian
Crohn's disease	NF- $\kappa$ B activation	Non-Mendelian
Blaug syndrome	NF- $\kappa$ B activation	Mendelian; <i>NOD2</i>
PAPA	IL-1 $\beta$ pathway dysregulation	Mendelian; <i>PSTPIP1/CD2BP1</i>
SAPHO	Uncharacterized	Unknown
Majeed syndrome	Uncharacterized	Mendelian; <i>LPIN2</i>
DIRA	IL-1 $\beta$ pathway dysregulation	Mendelian; <i>IL1RN</i>
<i>Persistent, affecting the skin</i>		
DITRA	IL-1 $\beta$ pathway dysregulation	Mendelian; <i>IL36RN</i>
Sweet syndrome	Uncharacterized	Unknown
Neutrophilic panniculitis	Uncharacterized	Unknown
Hallopeau acrodermatitis	Uncharacterized	Unknown
Delayed pressure urticaria	Uncharacterized	Unknown
<i>Persistent, affecting the gut</i>		
Early-onset enterocolitis	Inactivation of IL-10 signalling	Mendelian; <i>IL10RA</i> and <i>IL10RB</i>

## Classification basée sur des critères cliniques

Gateau Nat Rev Rheumatol 2013

<b>Produit</b>	<b>Anakinra</b>	<b>Canakinumab</b>
<b>Posologie</b>	Adulte: 100mg/j Enfant: 1-8mg/kg/j	Adulte: 150mg/8 sem Enfant: 2mg/kg/8 sem (CAPS) 4 mg/kg/4 sem (FS-AJI)
<b>Voie d'administration</b>	Sous-cutané	Sous-cutané
<b>AMM</b>	Polyarthrite rhumatoïde CINCA/NOMID (Etats-Unis)	CAPS >2 ans et >7.5 Kg FS-AJI > 2 ans Goutte (résistance ou intolérance à la colchicine)
<b>Effets indésirables</b>	Douleur et Réactions au site d'injection Infections (dont infection bactériennes) Leucopénie (neutropénie) Cytolyse hépatique Syndrome d'activation macrophagique	Infections (surtout des hautes voies respiratoire) Signes gastro-intestinaux Cytolyse hépatique Leucopénie (neutropénie) Vertige
<b>Coût/an</b>	11680 €/an	CAPS : 72000 €/an FS-AJI: 150 000 €/an

## Indications des agents anti-IL1 :

Anakinra (Kineret®, Biovitrum)



PR

CAPS

Canakinumab (Ilaris®)



Goutte sévère  
(FS-AJI)

**MAIL1 (Maladies Autoinflammatoires sous traitements anti IL1)**  
**Observatoire national visant à récolter des données d'utilisation des agents anti-IL1 hors AMM**

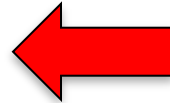
L'étude a été coordonnée par  
le Centre de Référence des maladies auto-inflammatoires (CeRéMAI)

sous l'égide du "Club Rhumatisme et Inflammation" (CRI)

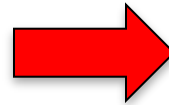


- Caractériser la population de patients (adultes et enfants) traités par un agent anti-IL1
- Identifier les maladies concernées
- Décrire les indications thérapeutiques des produits utilisés
- Évaluer leur efficacité, leur tolérance et leurs effets secondaires





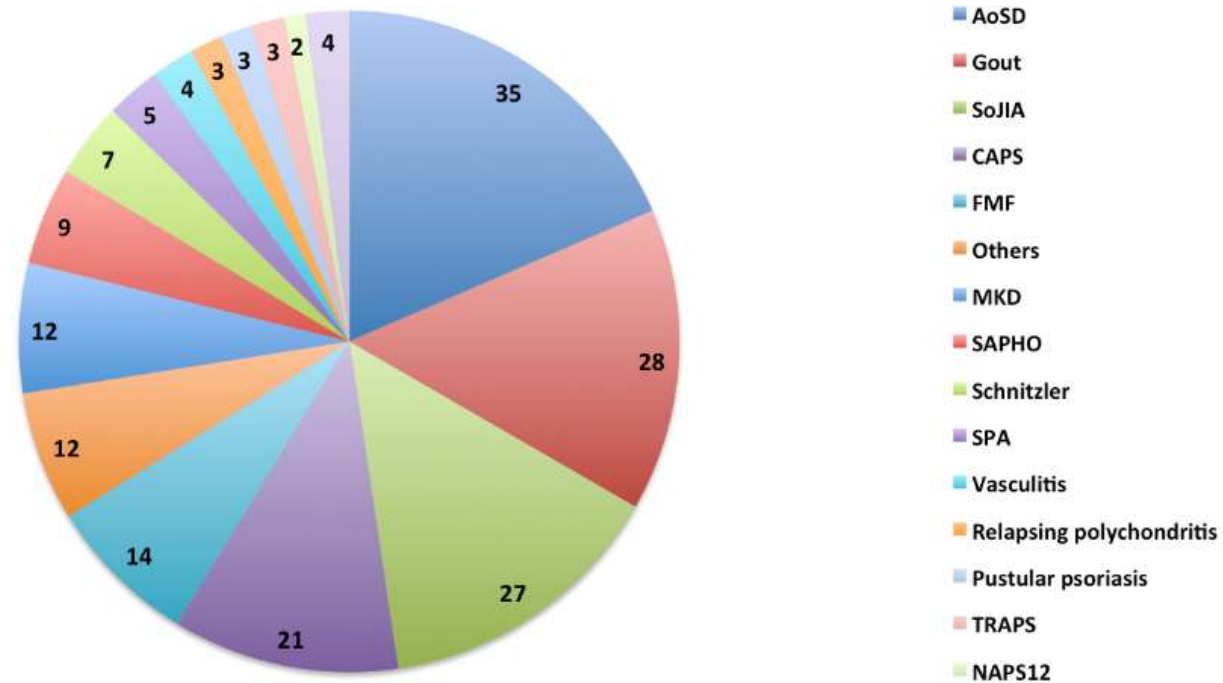
**Questionnaire adressé aux  
médecins disponible sur le site  
du CRI**



Collection des données de  
janvier 2011 à janvier 2013  
(démographiques, maladies,  
agents anti-IL1, efficacité,  
évènements indésirables)

**Tout patient adulte ou enfant  
ayant reçu un traitement anti-IL1  
en France de janvier 2005  
pouvait être inclus**

- **189 patients** (100M, 89F)
- Age moyen  $35.9 \pm 22.4$  ans\*
- Age médian 35.9 (EI 38.7)
- 139 adultes, 50 enfants



**38 centres**  
**rhumatologie adulte 18**  
**médecine interne 9**  
**dermatologie 2**  
**rhumatologie pédiatrique 9**

\*au début du traitement anti-IL1

Maladie	N	M/F	Age médian (EI)	Durée médiane maladie (EI)
Still	35	12/23	40.9 (22.4)	4.4 (7.4)
Goutte	28	24/4	57.4 (11.5)	<b>1.6 (8.5)</b>
<b>FS-AJI</b>	27	17/10	<b>7.3 (9.35)</b>	<b>1.4 (5.2)</b>
<b>CAPS</b>	21	11/10	25.9 (22.5)	<b>20.7 (25.3)</b>
<b>FMF</b>	14	4/11	21.1 (33.7)	13.1 (19.5)
<b>MKD</b>	12	5/7	<b>9.5 (14.9)</b>	9.5 (15.6)
<b>SAPHO</b>	9	4/5	49.1 (18.8)	10.6 (14)
<b>Schnitzler</b>	7	5/2	55.3 (22.0)	7.4 (6.2)
<b>SPA</b>	5	4/1	44.1 (18.9)	10.3 (7.3)
<b>Vascularite</b>	4	3/1	69.5 (18.6)	6.7 (6.1)
<b>Chondrocalcinose</b>	4	1/3	67.9 (18.8)	3.7 (2.8)
<b>Psoriasis pustuleux</b>	3	2/1	55.5 (21.1)	17.1 (13.4)
<b>Polychondrite</b>	3	1/2	42.2 (27.5)	9.1 (10.9)
<b>TRAPS</b>	3	1/2	47.8 (29.5)	<b>31.2 (19.1)</b>



# Résultats : traitements anti-IL1



	Included	Anakinra	Canakinumab	Canakinumab
		Ever treated/ still treated	Ever treated/ still treated	after anakinra
<b>All patients</b> (No)	189	<b>185</b> /74	<b>25</b> /15	21
<b>Adult patients</b> (No)	139	139/58	7/4	5
<b>Paediatrics</b> <b>patients</b> (No)	50	46/16	18/11	16

## Anakinra

- 100 mg/j (adulte)
- 1-6 mg/kg/j (enfant)
  
- 1 inj/j (majorité des pt)
- Lors des crises : **goutte**, FMF, chondrocalcinose
- Autre (1/2j, 1/3j etc)

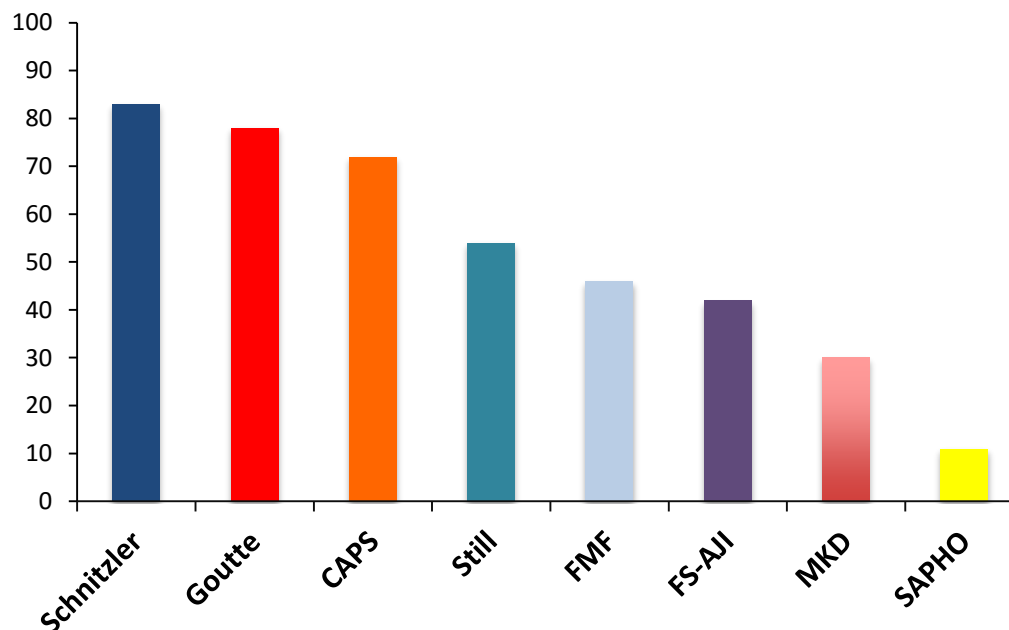
## Canakinumab

- 150 mg (adulte)
- 2-7 mg/kg (enfant)
  
- 1 inj/4 ou 8 semaines
- Lors des crises: 1 seul pt (FMF)

**Réponse clinique\*** (partielle ou complète) **90%** de patients

**Réponse complète\*** (pourcentage de patients)

- 83% Schnitzler
- 78% Goutte
- 72% CAPS
- 54% Still
- 46% FMF
- 42% SoJIA
- 30% MKD
- 11% SAPHO



\*Evaluation de la réponse par le médecin

Maladie	N pt	Réponse clinique (données connues)			Durée tt (médiane, IQR)	Tt associé	Corticoïdes	sDMARDs	IL-1 en cours	Baisse tt associé
		non	partielle	totale						
Still	35	3 (8.6%)	12 (34.3%)	19 <b>(54.3%)</b>	461 (1164)	28/34 (82.4%)	24/28 (58.4%)	26/28 <b>(92.9%)</b>	15/35 (42.9%)	25/34 (73.5%)
Goutte	28		6 (21.4%)	22 <b>(78.6%)</b>	<b>7 (96.5)</b>	20/27 (74.1%)	7/20 (35%)	0	6/28 (21.4%)	<b>22/24 (91.7%)</b>
FS-AJI	26	3 (11.5%)	12 (46.2%)	11 (42.3%)	502 (1154)	<b>22/23 (95.7%)</b>	<b>20/22 (90.1%)</b>	9/22 (40.9%)	10/26 (38.5%)	<b>22/25 (88%)</b>
CAPS	21		6 (28.6%)	15 <b>(72.4%)</b>	<b>1059 (1235)</b>	7/18 (38.9%)	3/8	2/9	10/21 <b>(47.6%)</b>	<b>11/13 (85%)</b>
FMF	13	1 (7.6%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	390 (814.5)	10/12	4 /10	2/9	8/13	6/9
MKD	10		7 <b>(70.0%)</b>	3 (30.0%)	266 (448)	3/4	1/4	0/4	4/10	3/3
SAPHO	9	4 (44.4%)	4 (44.4%)	1 (11.1%)	86 (337)	4/8	1/4	1/4	2/9	3/6
Schnitzler	7	1 (16.7%)		5 <b>(83.3%)</b>	479 (1227)	4/5	2/4	1/4	4/7	5/6



MALADIE	N° arrêt traitements	Perte/manque d'efficacité	Evènements indésirables	Rémission persistante	Autre
Still	20/35	<b>11</b>	3	1	5
FS-AJI	16/26	<b>6</b>	3	5	2
Gout	22/28	0	0	<b>17</b>	<b>5</b>
CAPS	11/21	1	1	1	<b>8</b>
MKD	9/12	2	1	0	<b>6</b>
FMF	6/14	1	<b>3</b>	1	1
SAPHO	7/9	<b>4</b>	2	0	1
Schnitzler	2/7	1	1	0	0

**Réponse clinique\*** (partielle ou complète) 84% (21/24)  
des patients

**Réponse complète\*** 42% (10/24) des patients

- MKD (3/6 pt)
- FMF (2/4 pt)
- AoSD (1/2)
- TRAPS (1/1 pt)
- Schnitzler (1/1)
- Sdr de Blau (1/1)
- SoJIA (1/7)

\*Evaluation de la réponse par le médecin

## Anakinra

N° pt avec au moins un EI

**102/176\* (58%)**

(IC 95% : 50.3-65.3)

- Réactions au site d'injection (39%)
- Douleur au site d'injection (36%)
- Prise de poids (11%)
- Anomalies hépatiques (7%)
- **Au moins un EIG : 15/176 (8.5%)**  
(1 décès; infections sévères, SAM, hépatite)

## Canakinumab

N° pt avec au moins un EI

**12/23\* (52.2%)**

(IC 95% : 32.9-70.1)

- Infections respiratoires (17%)
- Anomalies hépatiques (9%)
- Réactions au site d'injection (4%)
- Autres (10%)
- **Au moins un EIG : 3/23 (13%)**  
(infections sévères, convulsions)

\* Données disponibles

## ENFANTS

### Au moins 1 EI

- 37/41 (90.2%)  
(IC 77.5-96.1)

**p<0.0001**

### Au moins 1 EIG

- 5/41 (12.2%)  
(IC 5.3-25.6)

## ADULTES

### Au moins 1 EI

- 65/135 (48.2%)  
(IC 39.9-56.5)

### Au moins 1 EIG

- 10/135 (7.4%)  
(IC 4.0-13.3)

**Chez les enfants nombre significativement plus élevé de :**

- Réactions au site d'injection (58.5% vs 33.3%, p<0.01)
- Douleur au site d'injection (68.3% vs 26.7%, p<0.0001)
- Anomalies hépatiques (17% vs 4.4%, p<0.05)

## ENFANTS

### Au moins 1 EI

- 10/17 (58.8%)  
(IC 36.0-78.4)

### Au moins 1 EIG

- 3/17 (17.7%)  
(IC 6.2-41.0)

## ADULTES

### Au moins 1 EI

- 2/6 (33.3%)

### Au moins 1 EIG

- Aucun patient

**Pas de différence significative entre enfants et adultes en terme de nombre et de type d'EI**

**Nombre limité de patients dans l'étude**

# Tolérance de anakinra vs canakinumab chez l'enfant

## Anakinra

### Au moins 1 EI

- 37/41 (90.2%)  
p<0.05 (IC 8.0-54.9)

### Au moins 1 EIG

- 5/41 (12.2%)

## Canakinumab

### Au moins 1 EI

- 10/17 (58.8%)

### Au moins 1 EIG

- 3/17 (17.7%)

**Nombre plus élevé d'EI chez les enfants sous anakinra lié à :**  
Réactions au site d'injection (28/41 vs 1/17, p<0.0001)  
Douleur au site d'injection (24/41 vs 0/17, p<0.0001)

**Pas de différence pour les EI non cutanés**

## Analyse univariée :

### Variables associées au risque de développer au moins 1 EI sous anakinra

- **Age pédiatrique vs âge adulte :**  
OR 5.1 (IC 2.1-12.3,  $p < 0.001$ )

La durée du traitement par anakinra et le traitement par AINS et corticoïdes ne représentent pas de facteurs de risque

### Variables associées à une réduction du risque

- **Goutte vs autres maladies**  
OR 0.06 (IC 0.018-0.021,  $p < 0.0001$ )
- **DMARDs associés (MTX)**  
OR 0.47 (IC 0.23-0.97,  $p < 0.05$ )

## Analyse multivariée :

L'association de ces trois variables au risque d'EI persiste en analyse multivariée

Aucun facteur de risque de développer des EIG n'a été retrouvé



## Risque de développer un des EI étudiés Analyse univariée :

- **Augmentation du poids :**

CAPS : OR 4.6 (IC 1.6-14.5,  $p < 0.05$ )

Longue durée de traitement: Q4 : OR 2.8 (IC 1.1-7.6,  $p < 0.05$ )

Courte durée de traitement protective : Q1 : OR 0.17 (IC 0.02-1.3,  $p < 0.05$ )

L'association avec CAPS et Q1 persiste en analyse multivariée

- **Anomalies hépatiques :**

Age pédiatrique : OR 3.7 (IC 1.1-12.1,  $p < 0.05$ )

- **Infection sévère :**

Anomalies hépatiques : OR 8.1 (IC 1.8-37.0,  $p < 0.05$ )

Utilisation fréquente dans la pratique courante des traitements anti-IL1 pour des nombreuses maladies inflammatoires.

## Anakinra

Bonne efficacité chez la plupart des patients

Réponse clinique variable selon les différentes maladies

Nombre élevé de réponses complètes chez les pt atteints de :

**syndrome de Schnitzler, goutte, CAPS et Still.**

La moitié des patients a présenté un EI, principalement lié à une mauvaise tolérance locale.

### **Profil de tolérance différent entre enfants et adultes**

- Mauvaise tolérance locale et hépatique
- N élevé d'interruption du traitement
- Switch anakinra canakinumab

**Avantages d'un tt de courte durée?**

## Canakinumab

Les données préliminaires montrent une efficacité comparable à celle de l'anakinra

La moitié des patients a présenté un EI  
principalement des infections des hautes voies respiratoires et  
des anomalies hépatiques

Bonne tolérance locale

Nombre d'EIG comparable à l'anakinra (**données limitées**)

MERCI DE VOTRE ATTENTION

