

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**KEVZARA (sarilumab), inhibiteur des récepteurs de l'interleukine 6**

 **Intérêt clinique important mais pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en échec d'un ou de plusieurs traitements de fond**

L'essentiel

- ▶ KEVZARA, administré par voie sous-cutanée, a l'AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond.
- ▶ C'est un traitement de 2^{ème} intention après échec des traitements de fond classiques tel que le méthotrexate (MTX) ou en 3^{ème} intention (échec d'un médicament biologique) ou plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques).
- ▶ Sa supériorité a été démontrée en monothérapie par rapport à l'adalimumab en 2^{ème} intention (réponse inadéquate ou intolérance au MTX).
- ▶ KEVZARA n'a pas été comparé aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention ; notamment l'autre anti-IL6 (tocilizumab), l'abatacept ou le rituximab.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la PR repose sur la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le traitement de fond conventionnel de référence reste le MTX. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance, ainsi que du besoin en termes d'optimisation galénique, il est nécessaire de disposer de différents traitements de fond.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

KEVZARA peut être utilisé après échec (réponse inadéquate ou intolérance) d'un ou de plusieurs traitements de fond ; en 2^{ème} intention (après échec des traitements de fond classiques tels que le MTX), en 3^{ème} intention (échec d'un médicament biologique) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou médicament biologique).

Il doit être utilisé de préférence en association au MTX. Il peut être utilisé en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le sarilumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, il est conseillé que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Données cliniques

- Dans une étude réalisée chez 1 197 patients atteints de PR ayant eu une réponse clinique inadéquate au MTX, la supériorité du sarilumab aux posologies de 200 mg et 150 mg toutes les 2 semaines en association au MTX a été démontrée par rapport au placebo+MTX. Les critères de jugement principaux de l'efficacité ont été le taux de réponse ACR20 à la semaine 24, la variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire - Disability Index) à la semaine 16 et la variation par rapport à l'inclusion du score mTSS (score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde) à la semaine 52.
- Dans une deuxième étude réalisée chez 546 patients atteints de PR et ayant eu une réponse clinique inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF, la supériorité du sarilumab en association avec des traitements de fond conventionnels (MTX, sulfasalazine, léflunomide et hydroxychloroquine) a été démontrée par rapport au placebo + traitements de fond conventionnels.

Les critères de jugement principaux de l'efficacité ont été le taux de réponse ACR20 à la semaine 24 et la variation du score HAQ-DI à la semaine 12.

- Dans une troisième réalisée chez 369 patients atteints de PR active modérée à sévère et ne pouvant recevoir un traitement par MTX en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate au MTX, la supériorité du sarilumab 200 mg en monothérapie par rapport à l'adalimumab 40 mg en monothérapie a été démontrée en termes de réduction de l'activité de la maladie évaluée par le score DAS 28.
- Le sarilumab a principalement été associé à la survenue d'infections, de neutropénie et de thrombocytopénie, d'augmentation des transaminases et des lipides, de réactions au site d'injection. Quelques cas de perforations gastro-intestinales ont été rapportés.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KEVZARA est important.
- KEVZARA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base des avis de la Commission de la transparence du 22 novembre 2017 et du 10 janvier 2018 (CT-16468) disponibles sur www.has-sante.fr

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

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