

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE
BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX (ANAKINRA)**

RÉDIGÉS PAR :

Daniel J. G. Thirion, M.Sc., Pharm.D., BCPS

RÉVISÉS PAR :

Dr André Beaulieu, MD
Dr Gilles Boire, MD, M.Sc.

ET

LE COMITÉ SCIENTIFIQUE DU RRUM

Kateri Bourbeau, B. Pharm., M.Sc., B.C.P.S., L'Hôtel-Dieu du CHUQ

Sylvie Carle, B. Pharm., M.Sc., Centre universitaire de santé McGill

Marie-France Demers, B. Pharm., M.Sc., clinique Notre-Dame des Victoires du Centre Hospitalier Robert-Giffard

Claudine Laurier, Ph.D., Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Danielle Pilon, MD, M.Sc., FRCP©, Centre universitaire de santé de l'Estrie

Maurice St-Laurent, MD, FRCP©, CHUL du CHUQ

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.	INDICATION	X						
	<p>En l'absence des contre-indications suivantes en début de traitement⁽¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Histoire d'hypersensibilité à l'anakinra, aux protéines dérivées de <i>E. coli</i> ou à l'un des excipients du produit (annexe 10) ➤ Histoire d'infection grave active dans les 3 derniers mois telle que septicémie, prothèse infectée, ostéomyélite, abcès nécessitant un drainage, tuberculose^(2,3) ➤ Histoire d'infection opportuniste active dans les 2 derniers mois telle que histoplasmosse, aspergillose, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose ➤ Infection aiguë ou chronique causée par : hépatite B, hépatite C, HIV, CMV⁽⁴⁾, HTLV-1 ou HTLV-2 ➤ Patient atteint d'une neutropénie (taux absolue de neutrophiles < 1 x 10⁹/L) ➤ Grossesse, allaitement ➤ Histoire de néoplasie maligne OU lymphoproliférative * ➤ Âge < 16ans 						<p>1.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Notes d'évolution ➤ Consultations médicales 	
					<ul style="list-style-type: none"> ➤ *Néoplasies en rémission depuis plus de 5 ans, épithélioma spinocellulaire ou basocellulaire, adénome villositaire ou tubulaire 			

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.1	<p>Réduction des signes et des symptômes ⁽⁵⁾ (annexe 1) des poussées évolutives des formes modérées ou graves (annexe 2) de la polyarthrite rhumatoïde active depuis au moins 6 mois ⁽⁶⁾, <u>en association</u> avec le méthotrexate, ⁽⁵⁻⁹⁾</p> <p>a) dont la réponse à un médicament de classe A en combinaison avec un médicament de classe B pour 6 mois (dont 3 mois à la dose optimale ou maximale tolérée) (annexe 3) n'est pas satisfaisante (persistance de la maladie active) OU b) qui ne tolèrent pas 2 ou plusieurs des associations en a) ⁽¹⁰⁾</p>			1.1	en association avec le léflunomide ou l'azathioprine si intolérance ou contre-indication au méthotrexate			

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
2.	Posologie et durée de traitement						2.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution ➤ Feuilles d'administration
2.1	Dose ⁽¹⁾							
2.1.1	Critères 1.1							
2.1.1.1	Dose : 100 mg	X						
2.1.1.2	Voie d'administration : injection SC	X						
2.1.1.3	Fréquence d'administration : DIE	X						
2.2	Durée de traitement							<ul style="list-style-type: none"> ➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution
2.2.1	Durée minimale de l'essai : 12 semaines ^(7,8)	X		2.2.1	< 12 semaines si intolérance ou effets indésirables			

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.	Effets indésirables - Contre-indications en cours de traitement						3.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution ➤ Notes des infirmières
3.1	Réactions au site d'injection (ecchymoses, prurit, érythème, éruption cutanée) ^(1,7,8,11)		X	3.1		Observation OU Traitement non pharmacologique ou avec stéroïdes topiques, antihistaminiques topiques ou oraux		
3.2	Infections légères à modérées des voies respiratoires supérieures (sinusite, rhinite, otite, pharyngite, bronchite), infections urinaires ou cutanées ⁽¹⁾		X	3.2	Infection résolue ou infection traitée et contrôlée	Traitement approprié de l'infection et interruption d'anakinra		
3.3	Infections graves (bactériémie, septicémie, choc septique, abcès, cellulite, pneumonie, ostéomyélite, prothèse infectée, varicelle, méningite aseptique) Tuberculose, infections fongiques invasives (histoplasmoses), infections opportunistes (pneumocystose, listériose, CMV, VHS) ⁽¹⁾		X	3.3		Traitement approprié de l'infection et interruption d'anakinra OU Traitement approprié de l'infection et cesser anakinra OU Dans les cas de varicelle, interrompre anakinra et débiter immunoglobulines contre la varicelle-zoster (IGVZ)		

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.4	Affections malignes/troubles lymphoprolifératifs (lymphome, myélome, cancer du sein, mélanome, adénocarcinome rectal, carcinome squameux) ⁽¹⁾		X	3.4	épithélioma basocellulaire ou spinocellulaire, adénome vilieux ou tubulaire	Cesser anakinra		
3.5	Neutropénie (taux absolu de neutrophiles < 1x10 ⁹ /L) ^(1,7,8)		X	3.5		Interrompre anakinra OU Cesser anakinra		
3.6	Réaction anaphylactique ⁽¹⁾		X	3.6		Cesser anakinra et traitement correcteur		
4.	Interactions médicamenteuses - Associations médicamenteuses						4.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution ➤ Feuilles d'administration
4.1	Vaccins vivants (Bacille Calmette Guérin, poliomyélite orale, fièvre jaune, typhoïde orale, oreillons, choléra, rougeole, rubéole, rotavirus, varicelle, variole) ⁽¹⁾		X	4.1		Administrer vaccin 1 semaine après anakinra et reprendre anakinra 4 semaines après vaccin ⁽¹²⁾		
4.2	Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (infliximab, étanercept) ⁽¹³⁾		X					

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
5.	Monitoring						5.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Notes des infirmières ➤ Notes d'évolution ➤ Résultats de laboratoire
5.1	<u>Pré-traitement</u>							
5.1.1	β-HCG	X		5.1.1	Personne stérile			
5.1.2	FSC (avec décompte de neutrophiles)	X						
5.1.3	Radiographie pulmonaire et PPD 5 TU	X						
5.1.4	Signes et symptômes d'infection (incluant la tuberculose)	X						
5.2	<u>En cours de traitement</u>							
5.2.1	Signes et symptômes d'infection à 1 mois	X						
5.2.2	Signes et symptômes d'infection examen physique, température, site d'injection	X						
5.2.3	Formule sanguine complète (avec décompte de neutrophiles) au 1 ^{er} et 3 ^e mois puis aux 3 mois ⁽¹⁾	X						
5.3	<u>Enseignement au patient</u>							
5.3.1	Des signes et symptômes d'infection à surveiller	X						
5.3.2	Des méthodes d'administration du médicament avant le début du traitement	X						
5.4	Évaluation radiologique aux 12 mois (Degré d'atteinte des mains, poignets, pieds et des articulations avec problèmes mécaniques)	X						

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE ET ANTIRHUMATISMAUX

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
6.	Résultats thérapeutiques						6.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution
6.1	Critère 1.1 ^(10,14-17)							
6.1.1	12 semaines après le début du traitement puis aux 6-12 mois : Observation d'une diminution du nombre de synovites actives d'au moins 20% accompagnée de l'amélioration d'un des paramètres suivants (par rapport aux valeurs pré-traitement) <ul style="list-style-type: none"> - Protéine C réactive - Vitesse de sédimentation des érythrocytes - Mesure d'activité fonctionnelle (HAQ ou MHAQ) ⁽¹⁸⁾ - Durée de raideur matinale - Degré de fatigue (selon l'échelle visuelle analogue) 	X						
6.1.2	Apparition de nouveaux problèmes mécaniques ou de maladie extra-articulaire		X					
6.1.3	Disparition de maladie extra-articulaire	X						
6.1.4	Réponse clinique notée à l'aide de l'ACR20, ACR50 ou ACR70	X						

NOTE : Des informations utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Anon. Kineret (anakinra). Monographie de produit, 2002.
2. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161 :S221-S247.
3. Canadian Tuberculosis Standards. 5th ed. Long, R., Editor. 2000 Canadian Lung Association. Government of Canada. 253pp.
4. Schreiber S, Campieri M, Colombel JF et al. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001;16 :1-11.
5. Cohen S et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3): 614-24.
6. Jiang Y et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo- controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43(5): 1001-9.
7. Bresnihan B et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41(12): 2196-204.
8. Campion GV et al. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. The IL-1Ra Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1996;39(7): 1092-101.
9. Drevlow B et al. Recombinant human interleukin-1 receptor type I in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 257-65.
10. Prevoo ML et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1): 44-8.
11. Opal SM et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997;25(7): 1115-24.
12. Orenstein WA et al. Immunization, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, G.L. Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolin, Editors. 2000, Churchill Livingstone: Philadelphia. p. 3207-3234.
13. Direction générale des produits de santé et des aliments SC. Renseignements importants concernant l'innocuité de l'utilisation de Kineret^R (anakinra) en association avec l'étaNERCEPT. 17-12-2002.
14. Felson DT et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36(6): 729-40.
15. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):328-46.
16. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):146-52.
17. Fries JF et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2): 137-45.
18. Wolfe F, Pincus R. Standard self-report questionnaires in routine clinical and research practice : an opportunity for patients and rheumatologists. *J Rheumatol* 1991;8:643-46.

