



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Novembre 2016

Médicament	canakinumab (Ilaris)
Indication	Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique évolutive chez le patient de deux ans ou plus.
Demande d'inscription	Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique évolutive chez le patient de deux ans ou plus s'il y a contreindication à un biomédicament ou interruption du traitement par un biomédicament pour cause d'inefficacité ou d'intolérance.
Forme pharmaceutique	Poudre pour solution injectable par voie sous-cutanée à 150 mg
Date de l'avis de conformité	Le 12 décembre 2013
Fabricant(s)	Novartis Pharmaceuticals Canada

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

L'arthrite juvénile idiopathique est un trouble chronique de l'enfance relativement courant¹⁻⁴ dont les manifestations cliniques relèvent principalement de l'inflammation articulaire, notamment l'épanchement articulaire, la sensibilité et la sensation de chaleur à la jonction articulaire, de la diminution de l'amplitude des mouvements et de la réduction de la mobilité en raison de la douleur³. L'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) est une forme de la maladie qui touche de 4 % à 15 % des malades^{5,6}, et qui s'entend de l'arthrite dans une articulation à tout le moins pendant six semaines au bas mot chez l'enfant ou l'adolescent de moins de 16 ans, accompagnée ou précédée de fièvre durant deux semaines, présente tous les jours pendant trois jours, et accompagnée de l'un des signes que voici : éruption cutanée érythémateuse fugace, lymphadénopathie généralisée, hépatomégalie, splénomégalie ou sérite^{5,6}. Les enfants atteints d'AJIS passent par un état inflammatoire intense, phase d'une maladie à l'évolution particulièrement réfractaire et persistante^{5,6}. Le risque de complications graves est grand, les lésions articulaires et le retard de croissance par exemple^{5,6}, ainsi que le syndrome d'activation macrophagique susceptible de mettre la vie du malade en péril, lequel touche de 10 % à 15 % des enfants atteints d'AJIS et qui est associé à un taux de mortalité pouvant aller jusqu'à 20 %⁵⁻⁸.

Le canakinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie sélectivement à l'interleukine-1 bêta^{9,10}, élément essentiel du processus inflammatoire de l'AJIS, pour la neutraliser^{5,6,9-11}. Santé Canada a autorisé son utilisation dans la prise en charge de l'AJIS évolutive chez le patient de deux ans ou plus¹⁰. Le fabricant demande que son médicament soit évalué aux fins de remboursement dans le traitement de l'AJIS évolutive chez le patient de deux ans ou plus lorsqu'il y a contre-indication à un biomédicament ou interruption du traitement par un biomédicament pour cause d'inefficacité ou d'intolérance. Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du canakinumab en injection sous-cutanée dans le traitement de l'AJIS évolutive chez le patient âgé de deux ans ou plus.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique couvre deux essais cliniques comparatifs avec placebo et randomisés (ECR) à double insu, publiés et parrainés par le fabricant. L'étude 2301 (n = 100)¹² évalue la supériorité du canakinumab sur le placebo en fonction du principal critère du délai de poussée (temps écoulé avant une poussée), selon un protocole axé sur la prévention des poussées (arrêt de traitement aléatoire chez des participants qui ont répondu au traitement). Elle comporte une phase de rodage en mode ouvert où le canakinumab est administré à tous les participants dans le but d'induire une réponse et de la maintenir; la réponse minimale dans ce contexte est celle qui correspond au critère adapté de la réponse pédiatrique 30 de l'American College of Rheumatology (ACR Pedi 30). Le critère ACR Pedi 30 adapté est en fait le critère ACR Pedi pour l'AJI en plus d'une variable ayant trait à la fièvre, signe fondamental de la forme systémique de l'AJI. La phase de rodage en mode ouvert s'étire sur 32 semaines au maximum, mais la durée médiane de cette phase pour les participants est de 16 semaines. Dans la phase subséquente à double insu, les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes du canakinumab à la dose de 4 mg/kg et du placebo, administrés par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. L'étude se termine après la survenue de 37 poussées, nombre déterminé au préalable; la durée médiane de la phase à double insu est de 32 semaines dans le groupe du canakinumab et de 23 semaines dans le groupe du placebo.

L'étude 2305 ($n = 84$)¹² évalue la supériorité du canakinumab sur le placebo d'après la proportion de patients qui présentent une réponse le jour 15, correspondant minimalement au critère ACR Pedi 30 adapté. Les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes du canakinumab à la dose de 4 mg/kg et du placebo, en une seule injection sous-cutanée; ils sont ensuite suivis durant 4 semaines. Les patients dont la maladie est évolutive et se conforme à la définition de l'AJIS de l'International League Against Rheumatism (ILAR) sont admissibles aux études 2301 et 2305; les caractéristiques initiales des participants des deux études révèlent que la maladie est grandement évolutive dans tous les cas. En outre, la majorité des participants ont été traités déjà par diverses options thérapeutiques, dont la corticothérapie, le méthotrexate, l'anakinra et l'éta nercept, et ces traitements ont été interrompus surtout pour cause d'inefficacité ou d'intolérance.

La grande proportion de patients du groupe du placebo qui abandonnent le traitement dans les deux études (52 % dans l'étude 2301 et 90 % dans l'étude 2305), en raison de l'insuffisance de l'effet thérapeutique dans la plupart des cas, est l'un des aspects qui limitent la portée des études. Quoiqu'il n'y ait rien d'étonnant à cela, l'influence de ces abandons de traitement sur l'interprétation des constatations est incertaine. Les autres limites des études ont trait au caractère applicable des résultats. Le critère ACR Pedi 30 adapté utilisé dans les études 2301 et 2305 pour déterminer la réponse thérapeutique est en deçà de ce que l'on souhaiterait obtenir dans la pratique clinique, car la rémission ou l'inactivité de la maladie sont en fait les buts du traitement; notons, cependant, que les deux études se penchent sur la rémission ou la maladie inactive à titre de résultats d'intérêt secondaire. Le protocole d'arrêt de traitement adopté par l'étude 2301 est courant, mais il n'est pas si instructif du point de vue des décisions thérapeutiques dans la pratique clinique. Les résultats sont obtenus chez des patients qui ont d'abord répondu au canakinumab, alors que déterminer quels seront les patients les plus susceptibles de répondre au traitement en réalité peut s'avérer difficile. Surtout, dans la réalité, la prise en charge de l'AJIS s'envisage dans la durée et l'évolution naturelle de la maladie chez les patients du groupe du placebo est incertaine. De fait, une poussée de la maladie ne succède pas forcément à la cessation de traitement après l'obtention d'une réponse. D'où la possibilité d'un biais défavorable au canakinumab, ce qui complique l'interprétation des constatations.

Efficacité

Les résultats de l'étude 2305 démontrent la supériorité du canakinumab sur le placebo sous l'angle de la réponse en 15 jours de traitement selon le critère ACR Pedi 30 adapté; le rapport de cotes (RC) est de 62 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 12 à 306; $P < 0,0001$). Aussi, les patients traités par le canakinumab sont statistiquement plus nombreux à présenter une réponse conforme à l'indice ACR Pedi 90 adapté (RC = 41; IC à 95 % de 5 à 315; $P < 0,0001$) ou à l'indice ACR Pedi 100 adapté (RC = 23; IC à 95 % de 3 à 183; $P < 0,0001$) en 30 jours de traitement. Ces constats sont particulièrement pertinents et importants sur le plan clinique de l'avis du pédiatre expert consulté au cours de la revue systématique, puisqu'ils s'inscrivent dans le droit fil de l'objectif du traitement qui est la rémission. Dans le cadre de son protocole d'arrêt de traitement, l'étude 2301 démontre l'efficacité durable du canakinumab, lequel est associé à une réduction statistiquement significative du risque de poussée de la maladie chez les patients ayant manifesté la réponse minimale au médicament, comparativement au placebo, le rapport des risques instantanés (RRI) étant de 0,36 (IC à 95 % de 0,17 à 0,75; $P = 0,0032$). Le canakinumab est également supérieur au placebo dans la réduction du risque d'atténuation de la réponse tout au long de l'étude, toujours selon l'indice ACR Pedi (RRI = 0,49; IC à 95 % de 0,27 à 0,90; $P = 0,0131$).

Bien que le critère de réponse ACR Pedi 30 soit d'usage répandu dans les essais cliniques sur l'AJI, cette réponse ne représente pas une amélioration notable de l'état du patient. Le clinicien expert consulté

estime que le but du traitement est la rémission ou la maladie inactive, évaluée en tant que résultat secondaire dans les études retenues. Dans l'étude 2301, le canakinumab est associé à une probabilité d'inactivité de la maladie statistiquement plus grande que celle associée au placebo (RC = 3,4; IC à 95 % de 1,5 à 8,0; $P = 0,0020$). On ne mentionne pas d'autres analyses statistiques pertinentes; toutefois, les patients traités par le canakinumab sont plus nombreux que les patients prenant le placebo à bénéficier de 24 semaines ou plus de maladie inactive durant cette étude. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude 2305 où la maladie est inactive chez un plus grand nombre de patients dans le groupe du canakinumab que dans le groupe du placebo et où les patients subissant une poussée de la maladie en quatre semaines sont moins nombreux dans le groupe du canakinumab que dans le groupe du placebo.

Selon les observations transmises à l'ACMTS par des groupes de défense des intérêts de patients, la qualité de vie liée à la santé (QVLS), y compris la douleur, ainsi que la capacité fonctionnelle sont des aspects importants aux yeux des patients. Ces aspects sont mesurés à l'aide d'outils fiables et validés dans les deux études. Les résultats de l'étude 2305 indiquent que le canakinumab a un effet favorable statistiquement significatif et d'importance clinique sur la QVLS, la douleur et la capacité fonctionnelle, comparativement au placebo, comme en témoignent la variation des scores des questionnaires Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ) et Child Health Questionnaire (CHQ) et l'évaluation de l'intensité de la douleur au terme de 29 jours de traitement. Les résultats de l'étude 2301 font entrevoir une tendance non significative favorable au canakinumab au détriment du placebo sur ces plans; toutefois, le protocole d'arrêt de traitement complique l'interprétation de ces constats. En réalité, la prise en charge de l'AJIS n'est pas vue comme un processus fini habituellement, mais la cessation du traitement médicamenteux après l'obtention d'une réponse thérapeutique peut être envisagée dans de rares circonstances selon le clinicien expert, et l'expérience nous apprend que l'arrêt de traitement n'entraîne pas forcément une poussée de la maladie. Par conséquent, l'évolution naturelle de la maladie chez les patients du groupe du placebo est incertaine, ce qui peut diminuer la possibilité pour le canakinumab d'être statistiquement différent dans ces circonstances.

Des participants des deux études ont été traités déjà par des corticostéroïdes oraux, un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) ou un biomédicament. Dans l'étude 2301, 62 % des patients répartis de manière aléatoire dans les groupes de la phase à double insu prennent un corticostéroïde oral et 54 % sont traités par le méthotrexate. Dans l'étude 2305, 70 % des patients sont soumis à une corticothérapie orale et 63 % sont traités par le méthotrexate. Les deux essais cliniques autorisent l'usage concomitant d'un corticostéroïde oral et du méthotrexate, en vertu de modalités déterminées au préalable. Respectivement 45 % et 37 % des patients des études 2301 et 2305 ont déjà utilisé l'anakinra. Les patients traités auparavant par le tocilizumab sont peu nombreux : 5 % des participants soumis à la répartition aléatoire dans l'étude 2301 et 4 % des patients de l'étude 2305. Dans les deux études, l'inefficacité ou l'intolérance sont les principaux motifs d'arrêt de l'anakinra ou du tocilizumab. Respectivement 26 % et 36 % des participants des études 2301 et 2305 ont déjà été traités par d'autres biomédicaments, principalement l'éta nercept, dont on a été cessé le traitement pour cause d'inefficacité dans presque tous les cas. Peu de résultats ayant trait à ces patients sont mentionnés, et rien n'est dit quant à des comparaisons statistiques entre les groupes d'intervention.

Nous ne disposons pas de données de nature comparative qui pourraient nous éclairer sur la durabilité de l'effet bénéfique observé avec le canakinumab dans le traitement de l'AJIS passé la durée moyenne de l'étude 2301, soit environ 50 semaines. Les constatations de l'étude de prolongation non comparative en mode ouvert (étude 2301E1, $n = 271$) quant à la capacité du canakinumab de maintenir une réponse ACR Pedi adaptée et de stopper l'évolution de la maladie durant une période médiane de traitement allant de 96 à 166 semaines dans la cohorte de patients qui a fait l'objet des analyses

abondent dans le même sens que celles de l'étude 2301 et de l'étude 2305. Vous trouverez ici plus de renseignements à ce sujet.

Soulignons l'absence de preuves issues de comparaisons directes entre le canakinumab et d'autres médicaments prescrits dans le traitement de l'AJIS, en particulier avec le tocilizumab, un inhibiteur de l'interleukine. Pour pallier cette lacune, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a évalué d'un œil critique les preuves indirectes. Il a d'abord procédé à une recherche documentaire en vue de relever des comparaisons de traitements indirectes pertinentes publiées. Il a recensé un article pertinent et a en outre examiné la comparaison de traitements indirecte inédite transmise par le fabricant. En 2013, Otten¹³ a évalué l'efficacité comparative du canakinumab, de l'anakinra et du tocilizumab dans le traitement de l'AJIS; la comparaison de traitements indirecte du fabricant porte sur le canakinumab et le tocilizumab dans la prise en charge de l'AJIS chez des patients dont certains n'ont pas bien répondu à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à la corticothérapie.

L'innocuité n'a pas été évaluée. La principale limite tient au faible nombre d'études et à la petite taille de leur échantillon, d'où le haut degré d'incertitude qui teinte les constatations de nature indirecte.

Effets néfastes

Le canakinumab est d'usage autorisé dans une autre indication, la prise en charge continue des syndromes périodiques associés à la cryopyrine, et les effets néfastes notés dans les études 2301 et 2305 sont comparables à ceux observés chez d'autres patients.

Dans les études 2301 et 2305, il n'y a pas de différence entre le canakinumab et le placebo quant à la mortalité et à l'incidence globale d'événements indésirables graves. Les incidents indésirables graves les plus courants dans les deux groupes d'intervention, le syndrome d'activation macrophagique et les signes et symptômes d'arthrite juvénile, sont relativement rares ($\leq 2\%$). Les patients traités par le canakinumab sont plus nombreux à subir des incidents indésirables que les patients prenant le placebo; l'arthralgie, la toux, la pyrexie, la douleur abdominale et la douleur aux extrémités sont les incidents indésirables courants plus fréquents avec le canakinumab qu'avec le placebo. Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont rares pendant la phase de rodage en mode ouvert de l'étude 2301, et personne des groupes du canakinumab n'a cessé le traitement pour cause d'effets indésirables.

L'ACMTS a prêté une attention particulière à certains incidents indésirables tenant au mécanisme d'action du canakinumab, faisant l'objet de mises en garde de la part de Santé Canada, à savoir le risque de syndrome d'activation macrophagique (complication de l'AJIS qui peut mettre la vie du malade en péril), d'infections graves, de tumeurs malignes, de neutropénie, d'uvéïte et d'anomalies de croissance. Les cas de syndrome d'activation macrophagique attribués sont moins nombreux dans le groupe du canakinumab que dans le groupe du placebo des deux essais cliniques. Le syndrome d'activation macrophagique ou lymphohistiocytose hémophagocytaire est à l'origine des deux décès de l'étude 2301, et c'est l'incident indésirable grave le plus fréquemment rapporté. D'après l'expérience de médecins spécialistes, l'incidence du syndrome observée dans les essais cliniques n'est pas plus élevée

que ce à quoi l'on s'attend dans la pratique clinique. Quant aux infections graves et aux tumeurs malignes, les cas sont rares et en même proportion dans les deux groupes d'intervention des études 2301 et 2305. Quelques patients traités par le canakinumab ont présenté une neutropénie, et quelques patients prenant le placebo ont présenté une uvéite. Les études ne disent rien des anomalies de croissance.

Aucune donnée ne permet de comparer directement ou indirectement le canakinumab et d'autres médicaments prescrits dans le traitement de l'AJIS sur le plan des effets néfastes potentiels.

Conclusion

Les résultats de l'étude 2305 démontrent la supériorité du canakinumab sur le placebo sous l'angle de la réponse thérapeutique manifestée par des patients atteints d'AJIS en 15 jours de traitement, comme en témoigne la proportion statistiquement plus grande de patients traités par le canakinumab qui manifestent une réponse ACR Pedi 30, 50, 70, 90 ou 100. Les résultats de l'étude 2301 observant les patients à l'arrêt du traitement démontrent l'efficacité durable du canakinumab, lequel est associé à une réduction significative du risque de poussée de la maladie chez les patients ayant présenté une réponse au médicament, comparativement au placebo. De plus, ces résultats démontrent que le canakinumab est associé à une diminution du risque d'aggravation de la maladie et à une plus grande probabilité d'inactivité de la maladie que le placebo. Le canakinumab produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la QVLS, de la douleur (diminution) et de la capacité fonctionnelle comparativement au placebo dans l'étude 2305. Le fait que, dans l'étude 2301, l'effet du canakinumab sous ces aspects ne soit pas statistiquement significatif comparativement au placebo est vraisemblablement attribuable aux limites inhérentes au protocole d'arrêt de traitement de cette étude, qui peut avoir compromis la possibilité de déceler des différences entre les interventions. Dans l'ensemble, les effets néfastes notés dans les études 2301 et 2305, ainsi que les résultats à ce sujet dans l'étude de prolongation à long terme en mode ouvert, sont comparables à ce que l'on connaissait déjà de l'innocuité du canakinumab. L'efficacité comparative du canakinumab par rapport à d'autres traitements appropriés n'a pas été étudiée directement,

Dans les deux études, des patients ont été traités auparavant par des corticostéroïdes oraux, un ARMM ou un biomédicament, dont on a cessé le traitement pour cause d'inefficacité ou d'intolérance, mais peu ont été traités déjà par le tocilizumab. Donc, les preuves au sujet de l'efficacité du canakinumab après l'échec du tocilizumab pour inefficacité ou intolérance sont rares.

SOMMAIRE DU PCEM SUR ILARIS

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	Étude 2301 (phase à double insu)		Étude 2305	
	Canakinumab N = 50	Placébo N = 50	Canakinumab N = 43	Placébo N = 41
A. Réponse ACR Pedi adaptée				
Proportion de patients qui répondent au traitement au terme de l'étude				
ACR Pedi 30, n (%)	PI		36 (84) le jour 15	4 (10) le jour 15
RC (IC à 95 %) Valeur P			62 (13 à 306) P < 0,0001	
ACR Pedi 90, n (%)			20 (47)	1 (2)
RC (IC à 95 %) Valeur P			41 (5 à 315) P < 0,0001	
ACR Pedi 100, n (%)			14 (33)	1 (2)
RC (IC à 95 %) Valeur P			23 (3 à 183) P < 0,0001	
Délai d'atténuation de la réponse ACR Pedi				
RRI (IC à 95 %) Valeur P	0,49 (0,27 à 0,90) P = 0,0131		pi	
B. Activité de la maladie				
Délai de poussée				
RRI (IC à 95 %) Valeur P	0,36 (0,17 à 0,75) P = 0,0032		pi	
C. Qualité de vie liée à la santé et capacité fonctionnelle				
Score d'incapacité CHAQ – variation du score initial				
Moyenne MC ± ET	0,1184 ± 0,17592	0,1258 ± 0,18241	-0,9 ± 0,15	-0,2 ± 0,20
Différence avec PL (IC à 95 %) valeur P	-0,0073 (-0,1407 à 0,1260) P = 0,4571 (ns)		-0,69 (-1,05 à -0,32) P = 0,0002	
Intensité de la douleur	Variation par rapport à l'intensité initiale		Différence entre les groupes la semaine 4	
Moyenne MC ± ET	-7,1 ± 5,85	-3,6 ± 6,06	20,6 ± 5,59	62,5 ± 9,70
Différence avec PL (IC à 95 %) valeur P	-3,54 (-7,84 à 0,77) P = 0,0536 (ns)		-41,86 (-59,81 à -23,90) P < 0,0001	
Score de santé physique CHQ-PF50 – variation du score initial				
Moyenne MC ± ET	3,9 ± 2,54	-0,3 ± 2,53	16,9 ± 3,46	4,9 ± 3,97
Différence avec PL (IC à 95 %) valeur P	4,2 (-0,1 à 8,4) P = 0,0280 (ns)		12,07 (4,65 à 19,48) P = 0,0012	
Score de santé psychosociale CHQ-PF50 – variation du score initial				
Moyenne MC ± ET	2,5 ± 1,88	-0,5 ± 1,86	6,2 ± 2,15	-1,1 ± 2,49
Différence avec PL (IC à 95 %) valeur P	3,0 (-0,2 à 6,1) P = 0,0328 (ns)		7,28 (2,61 à 11,94) P = 0,0017	

SOMMAIRE DU PCEM SUR ILARIS

	Étude 2301 (phase à double insu)		Étude 2305	
	Canakinumab N = 50	Placébo N = 50	Canakinumab N = 43	Placébo N = 41
D. Principaux paramètres de l'innocuité				
Mortalité, n (%)	0	1 (2,0)	0	0
IIG, n (%)	6 (12,0)	6 (12,0)	2 (4,7)	2 (4,9)
II, n (%)	40 (80)	35 (70)	24 (56)	16 (39)
ACEI, n (%)	0	6 (12,0)	0	0
Effets néfastes notables, n (%)				
Infections : IIG	2 (4,0)	2 (4,0)	2 (4,7)	1 (2,4)
Neutropénie : II	0	0	0	0
Neutropénie : IIG	0	0	1 (2,3)	0
Tumeurs malignes : IIG ^a	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,3)	1 (2,4)
SAM attribués	0	1 (2,0)	2 (4,7)	4 (9,8)
Uvéite : II	0	1 (2,0)	0	1 (2,4)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = par les moindres carrés; ns = non significatif; = PI = pas indiqué; PL = placebo; RC = rapport de cotes; RRI = rapport des risques instantanés; SAM = syndrome d'activation macrophagique.

Note : La valeur *P* est statistiquement significative d'après le seuil statistique unilatéral de 0,025.

^aTous les cas de tumeur maligne, sauf un, se rangent dans la catégorie de la lymphohistiocytose hémophagocytaire (SAM).

Sources : ^{14,15}