

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 février 2014

ILARIS 150 mg, poudre pour solution injectable

B/1 flacon (CIP : 34 009 397 457-6 3)

ILARIS 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon (poudre) + 1 flacon (solvant) + 1 seringue pour injection + 1 aiguille + 2 adaptateurs pour flacon + 4 tampons alcoolisés (CIP : 34 009 217 875-9 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	canakinumab
Code ATC (2013)	L04AC08 (inhibiteur de l'interleukine)
Motifs de l'examen	Extension de l'indication CAPS aux enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans et pesant au moins 7,5 kg Modification du schéma posologique
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ILARIS est indiqué chez [...] les enfants de 2 ans et plus et pesant au moins 7,5 kg dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). »

SMR	Important dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans et pesant au moins 7,5 kg.
ASMR	Malgré les limites méthodologiques des études disponibles justifiées par le faible nombre d'enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) mais l'intérêt indiscutable de la place du canakinumab dans la prise en charge de ces patients en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et prise en charge à ce jour, la Commission de la transparence considère que la spécialité ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans à moins de 4 ans et pesant au moins 7,5 kg atteints de CAPS, incluant le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) ou la maladie systémique inflammatoire à début néo natal (NOMID), les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU) présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.
Place dans la stratégie thérapeutique	Médicament de 1^{ère} intention
Recommandations	Médicament d'exception La Commission souhaite disposer, lors de sa prochaine évaluation quinquennale, en complément des données du registre β-Confident, de données de suivi de l'ensemble des patients CAPS traités par ILARIS en France en termes d'efficacité, de tolérance et de doses utilisées (des doses élevées maintenues au long cours augmentant notamment le risque d'infections).

01

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date (procédure centralisée) : 23 octobre 2009 pour le traitement de patients atteints de CAPS à partir de 4 ans Extension d'indication et modification du schéma posologique obtenues le 24 janvier 2013 AMM sous circonstances exceptionnelles ¹ dans les CAPS
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament d'exception (JO du 1 ^{er} juillet 2010)
Classement ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukine L04AC08 canakinumab

02

CONTEXTE

Le principe actif d'ILARIS est le canakinumab, un anticorps monoclonal humain ciblé spécifiquement contre l'interleukine-1 β (IL-1 β).

Depuis le 1^{er} juillet 2010, ILARIS (canakinumab) est inscrit avec le statut de médicament d'exception en ville et aux collectivités dans le traitement, chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg, des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) incluant : le syndrome de Muckle-Wells (MWS), le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID), les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU) présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid (indication de l'AMM).

Cette inscription fait suite à l'avis du 10 février 2010 de la Commission de la transparence qui a octroyé à ILARIS un SMR important et une ASMR importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients atteints de CAPS tels que définis dans l'indication de l'AMM.

Depuis le 24 janvier 2013, l'indication CAPS a été étendue aux jeunes enfants (de 2 ans à moins de 4 ans et pesant au moins 7,5 kg).

Par ailleurs, un nouveau schéma posologique permettant d'optimiser l'efficacité d'ILARIS en utilisant des doses plus élevées chez les patients qui n'atteignaient pas la rémission complète a

¹ Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, le RCP sera mis à jour.

été validé dans toute la population de patients atteints de CAPS.

Le nouveau schéma posologique permet une augmentation de la dose :

- jusqu'à 600 mg ou 8 mg/kg si la réponse clinique n'a pas été jugée satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés) après 14 jours de traitement chez les adultes et enfants âgés de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg
- jusqu' à 8 mg/kg si la réponse clinique n'a pas été jugée satisfaisante après 7 jours de traitement chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans et pesant entre 7,5 et 15 kg.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

ILARIS est indiqué chez les adultes, les adolescents **et les enfants de 2 ans et plus et pesant au moins 7,5 kg** dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant :

- le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID),
- les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU), présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)*

ILARIS est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. ILARIS peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Arthrite goutteuse*

ILARIS est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées (voir rubrique 5.1 du RCP). »

**ces 2 nouvelles indications seront traitées dans un autre avis*

04 POSOLOGIE DANS LES CAPS

« Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'indication concernée.

Après avoir été correctement formés à la technique d'injection et si le médecin le juge appropriée, l'administration d'ILARIS peut être effectuée par les patients eux-mêmes ou un de leur soignant. Le cas échéant un suivi médical peut être mis en place (voir rubrique 6.6).

CAPS : adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus

Chez les patients présentant un CAPS, la dose initiale recommandée d'ILARIS est la suivante :

Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus:

- 150 mg chez les patients pesant strictement plus de 40 kg
- 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 kg et 40 kg
- 4 mg/kg chez les patients pesant entre 7,5 kg et 15 kg

Enfants âgés de 2 à moins de 4 ans :

- **4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg**

La dose doit être administrée par injection sous-cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

Chez les patients recevant une dose initiale de 150 mg ou de 2 mg/kg, l'administration d'une deuxième dose de 150 mg ou de 2 mg/kg d'ILARIS peut être envisagée 7 jours après le début du traitement, en l'absence de réponse clinique satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés). Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le schéma posologique augmenté doit être maintenu (300 mg ou 4 mg/kg toutes les 8 semaines). **En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après cette augmentation de dose, l'administration d'une troisième dose de 300 mg ou de 4 mg/kg d'ILARIS peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 600 mg ou 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé, sur la base d'un jugement clinique individuel.**

Chez les patients recevant une dose initiale de 4 mg/kg, l'administration d'une seconde dose de 4 mg/kg d'ILARIS peut être envisagée 7 jours après le début du traitement en l'absence de réponse clinique satisfaisante. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé sur la base d'un jugement clinique individuel.

L'expérience clinique est limitée pour des administrations à moins de 4 semaines d'intervalle ou pour des doses supérieures à 600 mg ou à 8 mg/kg. [...] »

« Infections

ILARIS est associé à une incidence accrue d'infections graves. Par conséquent, une surveillance attentive concernant l'apparition de signes et symptômes évoquant une infection doit être effectuée chez les patients pendant et après le traitement par ILARIS. La prudence s'impose en cas d'administration d'ILARIS à des patients atteints d'infections, ayant des antécédents d'infections récurrentes ou présentant des pathologies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer au risque infectieux.

ILARIS ne doit pas être instauré ou continué chez les patients au cours d'une infection évolutive nécessitant une intervention médicale.

Des cas isolés d'infections inhabituelles ou opportunistes ont été rapportés au cours du traitement par ILARIS. La relation de causalité entre ILARIS et ces événements n'est pas connue.

Dans les études cliniques, 12% des patients atteints de CAPS ayant eu une IDR (intra dermo réaction), ont montré un résultat positif pendant le traitement par ILARIS, sans signes cliniques de tuberculose latente ou active.

L'augmentation du risque de réactivation de la tuberculose et de survenue d'infections opportunistes avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) tels qu'ILARIS n'est pas connue. Avant de débiter le traitement, une recherche de tuberculose active ou latente doit être effectuée chez tous les patients.

[...]

Neutropénie et leucopénie

Dans le cadre de l'utilisation de médicaments inhibiteurs de l'IL-1, dont ILARIS, il a été observé des neutropénies (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $<1,5 \times 10^9/l$) et des leucopénies. Les patients présentant une neutropénie ou une leucopénie ne doivent pas être mis sous traitement par ILARIS. Une numération des globules blancs incluant les polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à toute initiation de traitement puis à nouveau 1 à 2 mois après son instauration. Lors de traitements chroniques ou répétés, une évaluation régulière du nombre de globules blancs est également recommandée pendant toute la durée du traitement.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par ILARIS ont été rapportées. La majorité de ces cas étaient de sévérité moyenne. Au cours du développement clinique d'ILARIS chez plus de 2 300 patients, aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été rapportée. Cependant, le risque de réaction d'hypersensibilité sévère, qui n'est pas rare avec les protéines injectables, ne peut être exclu. [...]»

Les cryopyrinopathies (CAPS) sont des maladies auto-inflammatoires d'origine héréditaire. Elles présentent trois expressions phénotypiques. Le diagnostic des CAPS est évoqué cliniquement, il peut être confirmé par l'identification d'une mutation du gène NALP3/NLRP3 qui code pour la cryopyrine.

L'urticaire familiale au froid ou le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS³), forme la moins sévère des CAPS, est une maladie très rare caractérisée par une éruption transitoire, une fièvre et des douleurs articulaires, faisant suite à une exposition généralisée au froid. Les crises surviennent généralement 1 à 2 heures après exposition et durent moins de 24 heures.

Le syndrome de Muckle-Wells⁴ (MWS) est un syndrome d'urticaire fébrile avec arthrites et surdité neurologique. Les premières manifestations sont une urticaire accompagnée d'une petite fièvre, non prurigineuse, parfois invalidante car presque permanente. Les autres signes inflammatoires sont essentiellement une atteinte articulaire (arthralgies ou arthrites), oculaire (conjonctivite). A ces signes s'associe une surdité neurosensorielle qui s'installe dans l'adolescence. La gravité de l'affection réside dans la survenue inconstante d'une amylose généralisée de type AA.

Le syndrome CINCA⁵ (chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire, appelé NOMID en Amérique du Nord), forme la plus sévère, associe 3 signes essentiels : des signes cutanés avec une éruption maculo-papuleuse de type urticarien, très souvent présente dès la naissance et variable dans le temps, une atteinte articulaire, d'expression variable pouvant induire des poussées articulaires ponctuelles ne laissant pas d'anomalie entre les crises, ou bien de façon imprévisible des anomalies du cartilage de conjugaison donnant un aspect d'arthropathies hypertrophiantes (30% des cas) et une atteinte du système nerveux central entraînant des céphalées. Dans les formes sévères, un retard mental est possible. L'atteinte neurosensorielle inclut une atteinte oculaire, de nature inflammatoire (uvéite, atteinte papillaire, névrite optique pouvant entraîner une cécité) et souvent une surdité de perception progressive. Ce syndrome évolue dans un contexte d'inflammation chronique, avec des poussées de fièvre d'intensité variable et survenue de méningite aseptique à polynucléaires neutrophiles.

La mortalité exacte n'est pas connue mais concerne les formes les plus sévères. Les causes de mortalité reconnues sont les complications de l'amylose AA (insuffisance rénale au début, mais pouvant concerner d'autres organes comme le foie, la rate, le cœur, le tube digestif ou le système nerveux périphérique) qui concerne environ 25% des patients non traités souffrant de formes de CAPS de gravité intermédiaire comme les MWS. L'espérance de vie moyenne de ces patients sans traitement n'est pas connue.

Le diagnostic précoce d'un CAPS est le garant d'une prise en charge thérapeutique adaptée et d'une modification radicale de la qualité de vie de ces patients. La précocité de mise en route des traitements spécifiques pourrait prévenir le développement de lésions neurosensorielles et neurologiques potentiellement irréversibles, et probablement de lésions d'amylose.

La prise en charge d'un patient atteint de CAPS démarre à l'âge pédiatrique et s'étend durant toute la vie, faisant appel à de multiples spécialistes en plus du médecin traitant (généraliste, pédiatre et surspécialités pédiatriques, ophtalmologiste, otorhinolaryngologiste, dermatologue, rhumatologue, interniste, neurologue, algologue).

La prise en charge des enfants atteints de CAPS doit être effectuée en concertation ou directement au sein d'un centre de référence pour les maladies auto-immunes et les maladies systémiques rares.

² Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS). Fièvres récurrentes héréditaires. Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares de l'enfant. (CeRéMAI) - Janvier 2013

³ Hoffman HM. Familiale Cold Autoinflammatory Syndrome, Orphanet Encyclopedia. February 2005

⁴ Grateau G. Le syndrome de Muckle-Wells. Encyclopédie Orphanet. Février 2005

⁵ Neven B. Le syndrome CINCA. Encyclopédie Orphanet. Février 2007

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

- à court et moyen terme : restaurer un confort de vie au quotidien (en particulier diminuer la fatigue, et les douleurs chroniques) ; traiter les crises éventuelles ; prévenir au moins partiellement les poussées ; préserver la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle. Chez l'enfant et l'adolescent d'autres objectifs se rajoutent aux précédents : restaurer ou maintenir l'insertion scolaire ; préserver le développement psychosocial et affectif ; surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies.
- à long terme : limiter les séquelles de la maladie ; assurer la permanence du suivi et maintenir le patient sous traitement ; éviter l'amylose secondaire, complication majeure des formes graves de MWS et CINCA, et prendre en charge cette amylose le cas échéant.

Les CAPS étant des maladies chroniques, un traitement de fond susceptible de ralentir l'évolution naturelle de la maladie, de prévenir efficacement les poussées lorsque l'évolution se fait sur un mode récurrent, d'améliorer significativement la qualité de vie, et capable d'empêcher le développement de l'amylose secondaire dans les formes intermédiaires et graves (MWS et CINCA) des CAPS, est justifié.

La stratégie thérapeutique varie avec la gravité de la maladie. Elle va de l'abstention thérapeutique, aux biothérapies anti-IL-1 en passant par divers traitements symptomatiques, en particulier des arthralgies et arthrites.

Actuellement, les seuls traitements de fond ayant démontré leur efficacité dans les CAPS sont les inhibiteurs de l'interleukine-1 (ou biothérapies anti-IL-1). Un traitement par antagonistes de l'IL-1 au long cours doit être proposé aux patients atteints de MWS (grade A) et de CINCA (grade B) pour éviter les poussées de la maladie et pour tenter d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire (grade D). Une biothérapie anti-IL-1 doit aussi être proposée aux patients souffrant d'un FCAS sévère, non limité à l'urticaire au froid (grade A et C). Des améliorations des atteintes neurologiques centrales et neurosensorielles ont été décrites sous antagonistes de l'IL-1 chez des patients atteints de formes sévères de CAPS, pourvu que les traitements soient institués suffisamment tôt (grade B). Les inhibiteurs de l'IL-1 agissent sur la composante inflammatoire de la maladie et non sur les séquelles ; ils n'ont pas d'effet sur les arthropathies hypertrophiantes, et posent le problème dans les atteintes du SNC du passage de la barrière hémato-encéphalique. Des précautions particulières doivent être apportées concernant les enfants de moins de 4 ans, chez lesquels le risque d'infection à germe encapsulé est particulièrement important.

Parmi les agents pharmacologiques bloquant l'IL-1, on retrouve :

► **L'analogue de l'IL1R antagoniste ou anakinra**

L'anakinra (KINERET) est une molécule recombinante humaine non glycosylée, analogue de l'antagoniste naturel du récepteur à l'IL-1a et b (IL1-Ra), de demi-vie courte (4-6 heures). Plusieurs publications ont montré, dans des essais ouverts non contrôlés, cohortes prospectives et rétrospectives, de niveau de preuve donc discutable, l'efficacité d'anakinra dans les FCAS, les MWS et les CINCA (niveau de preuve grade B). Des cas d'améliorations des lésions neurosensorielles (dans le MWS et le CINCA), et neurologiques centrales (dans le CINCA) ont été observés avec l'anakinra à condition d'augmenter les doses, d'où l'importance d'évaluer régulièrement l'atteinte du SNC sur la présence de céphalées, d'un œdème papillaire au fond d'œil et par des ponctions lombaires pour suivre l'inflammation méningée (grade B). Il n'y a pour le moment aucune autre publication sur l'effet bénéfique des autres antagonistes de l'IL-1 sur les manifestations neurologiques des patients CINCA. L'atteinte articulaire, dans sa forme hypertrophiante, n'est pas modifiée sous anakinra. L'arrêt de l'anakinra a constamment été suivi d'une réapparition des symptômes (grade B). Concernant les réactions cutanées, la fréquence des douleurs et réactions locales indésirables aux injections d'anakinra atteint jusqu'à 90% dans les premières semaines de traitement.

► **L'anticorps monoclonal anti-IL1b ou canakinumab**

Le canakinumab (ILARIS) est un anticorps monoclonal entièrement humanisé anti-IL1 β qui bénéficie d'une demi-vie très longue (28-30 jours). Il a obtenu une AMM pour le traitement des CAPS à partir de l'âge de 4 ans en 2009 à la suite d'un essai thérapeutique de phase III randomisé contrôlé contre placebo chez des patients MWS (niveau de preuve grade A).

En cas de non-amélioration des symptômes 7 jours après la première injection, il est possible après accord des spécialistes habitués à l'utilisation de ce produit, de doubler les doses recommandées en gardant l'intervalle de 8 semaines entre 2 injections.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'affirmer que l'administration précoce d'ILARIS ait un effet préventif sur le développement des complications.

Les autres traitements pharmacologiques utilisés par le passé ne sont plus recommandés⁶.

La prise en charge associe également les traitements des manifestations cliniques (oculaires, cutanées, articulaires, musculaires, neurosensorielles et neurologiques, l'amylose systémique...) et des traitements non pharmacologiques (appareillage de la surdité dans le Muckle-Wells..).

Les principaux objectifs du suivi des syndromes périodiques associés à la cryopyrine CAPS sont : de dépister et traiter les complications précoces et tardives liées à la maladie ou aux traitements ; de dépister et prendre en charge précocement de façon adaptée les échecs du traitement et/ou les éventuelles rechutes ; de limiter, puis le cas échéant, dépister et prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie (ou aux traitements) ; d'évaluer le retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives.

Le suivi biologique sous biothérapie devra être effectué tous les 3 mois, comprenant NFS, CRP, ASAT, ALAT, gGT, bilirubine totale; le bilan lipidique avec cholestérol total LDL et HDL sera effectué tous les 6 mois ; la SAA au mieux et un rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon doivent être faits 2 fois par an.

Ce suivi permet de préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression et maintien de la rémission) ; dépister et prendre en charge précocement les échecs et/ou les éventuelles effets secondaires du traitement et les éventuelles rechutes ; limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces et tardives) liées à la maladie ou aux traitements.

⁶ Il s'agit : de la colchicine, des DMARD (Disease-modifying AntiRheumatic Drug) et des biothérapies anti-TNF α soit inefficaces, soit peu efficaces dans le traitement des diverses manifestations cliniques des CAPS ; ces médicaments ne sont donc pas recommandés dans le traitement des CAPS (grade B). La prescription d'anti-histaminiques H1 dans les manifestations cutanées des CAPS n'est pas recommandée car d'efficacité réduite. La prescription de corticostéroïdes à fortes doses est parfois nécessaire dans les manifestations neurologiques ou neurosensorielles des formes sévères de CAPS (grade B) mais les effets indésirables sont importants, notamment chez l'enfant. Les immunoglobulines IV doivent être évitées dans les formes sévères de CAPS, dans la mesure où elles peuvent entraîner une réaction méningée importante.

Les comparateurs cliniquement pertinents du médicament évalué concernent les médicaments disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

07.1 Médicaments

Une autre spécialité est autorisée dans cette indication.

Il s'agit de KINERET 100 mg, solution injectable (anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL1) qui a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée le 20 novembre 2013 dans le traitement des CAPS chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg. Cette indication n'a, à ce jour, pas été évaluée par la CT.

N.B. : La spécialité ARCALYST 80mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable (rilonacept, récepteur soluble de l'IL1) qui avait obtenu une AMM par procédure centralisée le 23 octobre 2009, « chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans, dans le traitement des formes sévères des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant le syndrome auto-inflammatoire au froid (FCAS) et le syndrome de Muckle-Wells (MWS) », n'a jamais été commercialisé en France. N'ayant jamais été commercialisée en Europe, cette spécialité s'est vue retirer son AMM par décision de la Commission européenne le 24 octobre 2012.

07.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateurs cliniquement pertinents pris en charge par l'assurance maladie.

ILARIS a obtenu une AMM dans l'extension d'indication faisant l'objet de la présente évaluation dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne⁷. Actuellement, la prise en charge des enfants âgés de 2 à moins de 4 ans est assurée au Royaume-Uni, en Espagne, en Italie et en Allemagne.

⁷ Aux USA et au Japon, ILARIS est indiqué à l'heure actuelle dans le traitement des CAPS de l'enfant âgé de plus de 4 ans.

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande les résultats de l'analyse groupée de 2 études :

- L'étude 2306, étude ouverte dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité (le critère principal de jugement étant la réponse complète⁸) à long terme (pendant au moins six mois) du canakinumab administré en SC à la posologie de 150 mg (ou 2 mg/kg SC chez les patients ayant un poids ≥ 15 kg et ≤ 40 kg) chez des patients atteints d'une cryopyrinopathie (CAPS). Les résultats disponibles sont ceux de l'analyse finale.

Lors de la demande d'inscription, la CT disposait pour cette étude des résultats d'une analyse intermédiaire. Cette étude n'était pas destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance chez l'enfant au regard des critères d'inclusion et de l'indication précédente. Elle a inclus 166 patients atteints de CAPS dont 119 adultes, 47 patients âgés de moins de 18 ans et 5 âgés de moins de 4 ans.

- L'étude 2308, étude ouverte ayant suivi 19 patients japonais atteints de CAPS (4 adultes, 15 enfants âgés de moins de 18 ans, 2 âgés de moins de 4 ans), dont les résultats d'efficacité (le critère principal de jugement étant le nombre de patients sans rechute⁹) et de tolérance disponibles sont ceux d'une analyse intermédiaire à 48 semaines

Les résultats de ces 2 études ont été groupés afin d'analyser l'efficacité et la tolérance en fonction de la dose, de l'âge et des phénotypes des patients.

09.1 Efficacité

L'analyse groupée des études 2306 et 2308 a inclus un total de 185 patients atteints de CAPS.

Des analyses post-hoc en fonction de la dose administrée et de l'âge ont été réalisées.

Dans les 2 études, la dose de canakinumab, initialement de 150 mg (ou 2 mg/kg chez les sujets de poids ≤ 40 kg), pouvait être augmentée progressivement jusqu'à 600 mg (ou 8mg/kg) en cas de réponse incomplète.

Au total, 7 patients âgés de 2 ans à de moins de 4 ans correspondant à la population de l'extension d'indication ont été inclus dans cette analyse groupée.

L'analyse des réponses complètes a été effectuée sur l'ensemble des patients naïfs de traitement par canakinumab inclus dans le programme de son développement clinique (n=128). Parmi ces patients, 16 ont reçu la dose maximale de 600 mg ou 8 mg/kg.

Une réponse complète a été observée chez 7/16 patients.

Concernant les données chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans et de poids < 15 kg, l'analyse a porté sur 7 enfants dont 6 atteints d'un NOMID.

6/7 patients ont nécessité une augmentation des doses > 2 mg/kg le plus souvent jusqu'à 8 mg/kg et plus (4 patients ont reçu une dose de 8 mg/kg pendant 8 semaines).

Une réponse complète a été observée chez 4/7 patients.

⁸ Une réponse complète était définie (en fonction de l'évaluation par l'investigateur) par une évaluation globale de l'intensité de la maladie auto-inflammatoire \leq qualificatif « minime » associée à une évaluation des manifestations cutanées \leq qualificatif « minime » et à l'obtention d'une concentration normale des taux de CRP et/ou de SAA.

⁹ Chez les patients ayant obtenu une réponse complète, une rechute était définie par :

- un taux de CRP et/ou SAA > 30 mg/L **et**

- **soit** une évaluation globale de l'intensité de la maladie auto-inflammatoire supérieure au qualificatif « minime »

- **soit** une évaluation globale de l'intensité de la maladie auto-inflammatoire qualifiée de « minime » associée une évaluation de l'intensité des manifestations cutanées supérieure au qualificatif « minime »

- un arrêt de traitement quel que soit le motif.

Deux des 4 patients en réponse complète n'ont pas eu de rechute.
Chez les patients ayant nécessité une augmentation de dose (à 600 mg), 1 seul patient a eu une réponse complète.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études

9.2.1.1. Résultats pour la dose maximale

Les résultats sont issus de l'analyse groupée de 5 études réalisées dans le traitement des CAPS et ayant inclus au total 194 patients dont 28 ont été traités par la dose maximale de 600 mg ou 8 mg/kg.

Tous ont eu un événement indésirable. Les plus fréquemment observés ont été infections des voies aériennes supérieures (9 patients), rhinopharyngite (8 patients), arthralgie (6 patients) et gastro-entérite (6 patients).

Les événements indésirables d'ordre infectieux (essentiellement les infections des voies aériennes supérieures) et gastro-intestinaux ont été plus fréquents à la dose de 600 mg (8 mg/kg) qu'aux doses de 150 mg (2 mg/kg) et 300 mg (4 mg/kg).

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement pour événement indésirable.

9.2.1.2. Résultats pour les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans

Tous ont eu des événements indésirables : 3 ont eu des troubles gastro-intestinaux (principalement douleur abdominale), les 7 enfants suivis ont eu des infections (4 ont eu une rhinopharyngite, 3 une rhinite, 2 une gastro-entérite et 2 des infections à l'oreille). Quatre patients ont eu des infections (1 cas de varicelle, 1 infection virale, 1 patient avec la grippe, 1 cas de molluscum). Ces patients avaient tous un NOMID et 3 avaient des doses de 8 mg/kg. Il n'a pas été rapporté d'infections liées à des germes opportunistes.

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement pour événement indésirable. Aucun événement n'a été considéré comme lié au traitement.

9.2.2 Données issues du RCP

« Durant les essais cliniques menés avec ILARIS chez les patients atteints de CAPS, une augmentation des valeurs moyennes de l'hémoglobine a été observée ainsi qu'une diminution des valeurs moyennes pour les globules blancs, les neutrophiles et les plaquettes.

[...]

Des anticorps contre ILARIS ont été observés chez environ 1,5% des patients traités par ILARIS pour un CAPS. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté. Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'événements indésirables n'a été observée. »

9.2.3 Le Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR prévoit le suivi des risques liés au traitement, notamment :

- risque d'infections chez les patients traités par ILARIS, notamment d'infections opportunistes bactériennes, virales et fongiques ;
- risque de réaction aigüe liée à l'injection ;
- risque potentiel d'immunogénicité, susceptible d'entraîner des symptômes d'origine immunitaire.

Sont incluses également les mesures suivantes :

- pour les traitements de longue durée dans les CAPS : nécessité pour les professionnels de santé de réaliser une évaluation clinique annuelle des patients concernant la possibilité d'un risque accru de survenue de pathologies malignes ;
- Etant donné que le traitement par ILARIS ne doit pas être initié chez des patients ayant une neutropénie, nécessité d'évaluer le nombre de neutrophiles avant la mise en route du

traitement puis à nouveau 1 à 2 mois après son instauration. Pour les traitements de longue durée chez les patients atteints de CAPS, une évaluation régulière des polynucléaires neutrophiles est recommandée au cours du traitement.

- Nécessité de former le patient à la technique d'auto-injection si celui-ci est disposé à la faire et s'il en est capable, et de rappeler aux professionnels de santé la manière de signaler les erreurs d'administration.

010 RESUME & DISCUSSION

L'analyse groupée des études 2306 et 2308 a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nouveau schéma posologique avec possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 600 mg ou 8 mg/kg et d'analyser l'effet du canakinumab chez 7 enfants âgés de 2 à moins de 4 ans atteints de CAPS (principalement phénotype NOMID/CINCA).

Ces données d'efficacité et de tolérance descriptives et analysées de façon post hoc par dose, âges et phénotypes sont de nature exploratoire.

Efficacité

Parmi les 128 patients naïfs de canakinumab inclus dans le programme de développement du canakinumab, 16 ont eu recours à la dose maximale de 600 mg (ou 8 mg/kg) parmi lesquels 7 ont atteint une réponse complète.

Six sur les sept patients âgés de 2 à moins de 4 ans ont nécessité des doses élevées (8 mg/kg) du fait de la sévérité du NOMID/CINCA mais le taux de réponse a été faible.

Selon l'EPAR, les données, malgré leurs limites, suggèrent que chez les patients âgés de 2 à 4 ans, notamment ceux atteints de NOMID/CINCA (pas de données pour les autres phénotypes) une augmentation des doses initiales jusqu'à 8 mg/kg a permis une amélioration symptomatique.

Tolérance

Lors des études en ouvert à long terme avec escalade de dose, la survenue d'infections (gastroentérite, infection du tractus respiratoire, y compris haute), les vomissements et les étourdissements ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg que dans les groupes avec d'autres doses.

Les événements indésirables les plus observés chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans ont été des infections (rhinopharyngite, rhinite) d'intensité légère à modérée. Le profil de tolérance a été comparable à celui observé chez les enfants de plus de 4 ans.

La tolérance locale est bonne.

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement pour événement indésirable.

L'analyse du dernier PSUR (couvrant la période du 1^{er} juillet 2012 au 31 décembre 2012) n'a pas mis en évidence de nouveaux signal différent des risques identifiés et potentiels sous surveillance dans le cadre du PGR.

Les risques identifiés dans le PGR sont infections, neutropénie, thrombocytopénie.

Les risques potentiels sont notamment les infections opportunistes, les réactions d'immunogénicité, les réactions auto-immunes, la toxicité des organes lymphoïdes, les réactions sévères au site d'injection, les troubles du métabolisme lipoprotéique.

Commentaires

Il semblerait, que dans certains cas, les doses actuelles ne permettent pas d'obtenir une réponse clinique suffisante d'où l'augmentation des doses.

Le métabolisme du canakinumab étant plus rapide chez les enfants de moins de 4 ans, les doses utilisées ont dû être augmentées afin d'obtenir des réponses complètes. Compte tenu d'une surreprésentation du NOMID/CINCA, dont la gravité est importante, chez ces enfants, le taux de réponse complète a été moindre.

Les données d'efficacité et de tolérance chez l'enfant âgé de 2 à 4 ans et du schéma posologique de titration de dose jusqu'à 600 mg (ou 8 mg/kg) sont limitées.

Le faible nombre de patients âgés de 2 à moins de 4 ans évalués ne permet pas de tirer de conclusion formelle quant à l'incidence plus élevée des événements infectieux dans cette population par rapport à la population globale tout âge confondu. Ce léger sur-risque d'infection est possiblement lié à l'âge (immaturité du système immunitaire chez les jeunes enfants) et aux doses utilisées.

Le profil de tolérance chez l'enfant semble similaire à celui observé chez les enfants plus âgés et adultes. Chez les patients ayant eu des doses élevées, aucun nouveau signal n'a été mis en évidence.

Des données en vie réelle issues du registre étayeront l'usage et la tolérance à long terme du canakinumab chez les enfants âgés de 2 à 4 ans (reflet de la pratique clinique) car des incertitudes persistent sur la tolérance à long terme.

Des doses élevées maintenues au long cours augmentent le risque d'infections. Il faudra donc s'assurer en pratique si la prescription de doses élevées au long cours est justifiée. Il ne paraît pas nécessaire d'augmenter les doses chez les patients de bon pronostic.

011 PROGRAMME D'ETUDES

Parmi les essais actuellement en cours dans les CAPS :

- une étude ouverte d'une durée d'un an et sa phase d'extension vont évaluer l'efficacité et la tolérance de la vaccination chez les enfants âgés de 4 ans et moins et traités par canakinumab
- une étude ouverte de suivi va évaluer l'efficacité et la tolérance du canakinumab au Japon jusqu'à sa commercialisation
- une étude ouverte va évaluer l'efficacité et la tolérance du canakinumab chez les enfants de plus de 4 ans et les adultes au Canada.

Chaque année, lors de la réévaluation annuelle de l'AMM sous circonstances exceptionnelles, il est demandé au titulaire de l'AMM de fournir des rapports sur le registre β -Confident, conçu pour fournir des données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme d'ILARIS chez les patients enfants et adultes atteints de CAPS traités par ILARIS en pratique clinique courante.

Dans ces rapports, il est demandé au titulaire de l'AMM, d'évaluer précisément les cas pour lesquels il existe une perte d'efficacité (patients rapportant un arrêt de traitement par ILARIS en raison d'un manque de réponse thérapeutique) afin de déterminer si cela est dû à des changements au cours du temps du rapport PK/PD ou à l'apparition d'anticorps (si les données sont disponibles) ou chez qui un ajustement de dose a conduit à une amélioration de la réponse thérapeutique (patients avec une augmentation de dose sans interruption de traitement pour manque de réponse thérapeutique).

012 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les CAPS étant des pathologies génétiquement déterminées et de début précoce, il est nécessaire de débiter, dès le diagnostic, un traitement efficace pour éviter les atteintes viscérales, articulaires, et les troubles de croissance.

L'ensemble des enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans atteints de CAPS est susceptible de bénéficier du traitement par canakinumab (ILARIS), et ce d'autant que dans ce groupe d'âge la fréquence de formes sévères (NOMID/CINCA avec risque d'atteinte neurologique et articulaire) est plus importante.

ILARIS est donc un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement des CAPS. Il devra néanmoins être évalué au long cours.

Le schéma posologique est individuel et dépend notamment du phénotype des CAPS, de la gravité des symptômes, de l'âge des patients, du moment du diagnostic et de la prise en compte de tous ces facteurs associés.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante laissée à l'appréciation du médecin, le RCP prévoit des augmentations de doses, non systématiques, qui ne doivent être envisagées que sur la base d'un jugement clinique individuel par le prescripteur. Toute augmentation de dose doit être dûment justifiée.

013 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

013.1 Service Médical Rendu

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) ou cryopyrinopathies sont un continuum de trois maladies «auto-inflammatoires» de gravité croissante, l'urticaire familiale au froid, le syndrome de Muckle et Wells et le syndrome CINCA/NOMID. Elles sont caractérisées par l'association de signes cutanés, articulaires, neurosensoriels et neurologiques dans un contexte biologique d'inflammation majeure. Ces trois syndromes représentent un spectre de sévérité croissante d'une même pathologie : l'urticaire familial au froid est la forme la plus bénigne, le CINCA, la forme la plus sévère et le Muckle-Wells correspond à un phénotype de sévérité intermédiaire. Ce sont des pathologies invalidantes par la récurrence des symptômes et les complications associées.

Les objectifs de la prise en charge des cryopyrinopathies sont de contrôler les symptômes, de prévenir la récurrence des poussées inflammatoires, de limiter le retentissement de la maladie sur le mode de vie et de prévenir les complications les plus graves de la maladie inflammatoire que sont en particulier la surdité et l'amylose.

ILARIS entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important. Des incertitudes persistent néanmoins sur la tolérance à long terme.

Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention. Il existe une alternative médicamenteuse validée (l'anakinra) non prise en charge à l'heure actuelle.

Intérêt de santé publique :

Les CAPS sont des pathologies invalidantes (récurrence des symptômes et complications, en particulier insuffisance rénale par amylose), mais qui constituent un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté. Le fardeau représenté par l'extension d'indication d'ILARIS chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans est au mieux faible.

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (Plan National Maladies Rares 2011-2014), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, l'impact d'ILARIS dans la population des très jeunes enfants, n'est pas quantifiable, du fait du très faible nombre d'enfants âgés de 2 ans à 4 ans inclus dans ces études. En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie qui pouvait être attendu n'est pas déterminé. La transposabilité des données à la pratique courante n'est pas garantie. Aussi, ILARIS apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette extension d'indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ILARIS est important dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans et pesant au moins 7,5 kg.

013.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Malgré les limites méthodologiques des études disponibles justifiées par le faible nombre d'enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) mais l'intérêt indiscutable de la place du canakinumab dans la prise en charge de ces patients en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et prise en charge à ce jour, la Commission de la transparence considère que la spécialité ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans à moins de 4 ans et pesant au moins 7,5 kg atteints de CAPS, incluant le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) ou la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID), les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU) présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

014 POPULATION CIBLE

Le nombre de patients atteints de CAPS est difficile à estimer compte tenu d'un manque d'études épidémiologiques.

L'extension de la population cible d'ILARIS concerne les enfants atteints de CAPS et âgés de 2 à 3 ans révolus.

Ces maladies affecteraient 1 à 2 personnes sur 1 000 000 aux Etats-Unis et en Europe de l'ouest. Il y aurait donc en France entre 60 et 120 cas.

Les CAPS sont des maladies rares, dont la prévalence est estimée à 1/360 000 habitants en France.

L'incidence de l'urticaire au froid (FACS) serait inférieur à 1/1 000 000. Le syndrome de Muckle-Wells serait majoritaire en Europe, la forme FCAS aux Etats-Unis.

La Commission avait considéré en 2010 que la population cible d'ILARIS serait de l'ordre de 50 à 100 patients adultes, adolescent et enfant de plus de 4 ans considérant que :

- la répartition des patients entre les différents syndromes est d'environ 2/3 pour le syndrome de Muckle-Wells (soit entre 45 et 65 patients), environ 1/3 pour le syndrome familial au froid FACS (soit entre 15 et 50 patients) et de quelques patients pour le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire CINCA ou NOMID (moins de 5 patients),
- les formes de FCAS se divisent en 2 ensembles : sévères et non sévères (soit 7 à 25 patients atteints de formes sévères).

Selon les données l'INED, au 1^{er} janvier 2014, le nombre d'enfants âgés de 2 et 3 ans révolus dans la population française est de 788 919.

Au total, la population cible d'ILARIS dans l'extension d'indication chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans serait de l'ordre de 1 à 3 patients supplémentaires.

015 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication « traitement des CAPS chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans et pesant au moins 7,5 kg » et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnements**

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription dans la population d'enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer, lors de sa prochaine évaluation quinquennale, en complément des données du registre β -Confident, de données de suivi de l'ensemble des patients CAPS traités par ILARIS en France en termes d'efficacité, de tolérance et de doses utilisées (des doses élevées maintenues au long cours augmentant notamment le risque d'infections).