



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 février 2010

ILARIS 150 mg, poudre pour solution injectable
B/1 flacon (CIP : 397 457-6)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS

canakinumab

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 orphelin (date de désignation : 20 mars 2007)

Code ATC : L04AC08

Médicament d'exception

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 23 octobre 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Une Autorisation de Mise sur le Marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de la maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur le médicament. L'EMA réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire le RCP sera remis à jour.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

canakinumab

1.2. Indications

« ILARIS est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg dans le traitement du syndrome périodique associé 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. »

1.3. Posologie

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

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

Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus

Dans le CAPS, la dose recommandée d'ILARIS est de 150 mg chez les patients pesant plus de 40 kg et de 2 mg/kg chez les patients pesant ≥ 15 kg et ≤ 40 kg. Elle doit être administrée par injection sous-cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

Une semaine après le début du traitement, l'administration d'une deuxième dose de 150 mg ou d'une posologie à 2 mg/kg d'ILARIS peut être envisagée 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). Il n'y a pas d'expérience pour des doses supérieures à 600 mg administrée toutes les 8 semaines. L'expérience clinique d'une administration pour des intervalles de moins de 4 semaines est limitée.

Populations particulières

Population pédiatrique

En l'absence de données cliniques, ILARIS ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 4 ans ou pesant moins de 15 kg.

Sujets âgés

L'expérience clinique chez les patients de plus de 65 ans est limitée, par conséquent la prudence est recommandée.

Insuffisance hépatique

ILARIS n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience clinique chez ces patients est toutefois limitée.»

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04	Immunosuppresseurs
L04A	Immunosuppresseurs
L04AC	Inhibiteurs d'interleukine
L04AC08	canakinumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ARCALYST 80 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable, (rilonacept) des laboratoires REGENERON indiqué « 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). » (Date de l'AMM par procédure centralisée : 23 octobre 2009, spécialité non évaluée par la Commission de la transparence)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements utilisés à l'heure actuelle sont symptomatiques et utilisés hors AMM (cf stratégie thérapeutique).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique du canakinumab (ILARIS) dans le traitement des cryopyrinopathies (CAPS) repose sur :

- une étude de recherche de dose (étude 2102) qui ne sera pas décrite car elle a évalué un schéma posologique différent de celui retenu dans l'AMM¹,
- une étude de phase III, comparative versus placebo, réalisée chez des patients atteints d'un syndrome de Muckle-Wells (étude 2304),
- une étude ouverte de suivi à long terme toujours en cours (étude 2306), pour laquelle nous disposons de résultats intermédiaires (analyse au 9 janvier 2009).

3.1. Résultats d'efficacité

3.1.1. Résultats de l'étude clinique versus placebo (étude 2304)²

Méthodologie et objectif :

Étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par canakinumab chez des patients atteints d'un syndrome de Muckle-Wells par rapport à un placebo, après 24 semaines de traitement.

Cette étude a comporté 3 phases :

- une 1^{ère} phase d'une durée de 8 semaines au cours de laquelle tous les patients ont reçu en ouvert une injection sous-cutanée de canakinumab. Les patients répondeurs

¹ Cette étude de phase II a comporté 2 phases d'administration : une phase d'administration par voie IV (avec une 1^{ère} injection de 10 mg/kg puis une 2^{ème} de 1 mg/kg administrée jusqu'à rechute) puis une phase d'administration par voie SC de 150 mg, phase au cours de laquelle l'efficacité et la tolérance du canakinumab ont été évaluées.

² Lachmann, Koné-Paut et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. NEJM 2009;360(23):2416-2425

- au canakinumab à la fin de cette 1^{ère} phase ont été inclus dans la 2^{ème} phase de l'étude.
- Cette 2^{ème} phase, d'une durée de 24 semaines, était comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
 - La 3^{ème} phase, ouverte d'une durée de 16 semaines au cours de laquelle l'ensemble des patients étaient traités par canakinumab, a inclus les patients ayant soit complété la 2^{ème} phase, soit ayant rechuté au cours de la 2^{ème} phase. Les patients débutaient la 3^{ème} partie de l'étude à la 32^{ème} semaine de traitement ou plus tôt en cas de rechute au cours de la 2^{ème} phase. Les données issues de cette phase, de nature exploratoire, ne seront pas décrites, seuls les résultats comparatifs de la 2^{ème} phase seront présentés.

Critères d'inclusion :

- patients atteints d'un syndrome de Muckle-Wells avec confirmation d'une mutation moléculaire NLRP3/NALP3 et nécessitant un traitement
- patients âgés de 4 à 75 ans avec un poids ≥ 15 et < 100 kg
- patients préalablement traités par un antagoniste de l'interleukine-1 (anakinra, molécules inhibitrices de l'IL-1 en développement, canakinumab) après arrêt du traitement et constatation d'une rechute³.

Critères de non-inclusion :

- antécédents d'infections répétées (bactériennes, fongiques ou virales) ou des signes d'infection en cours
- patients immunodéprimés, patients HIV positif, hépatite B ou C positif
- patients vaccinés dans les trois mois précédents par un vaccin vivant ou patients ayant un test tuberculinique positif.

Schéma d'administration :

Les patients ont reçu le canakinumab par voie SC à la dose de 150 mg si leur poids était > 40 kg, à la dose de 2 mg/kg si leur poids était ≥ 15 kg et ≤ 40 kg, conformément au RCP. Durant la 1^{ère} phase, une seule injection a été administrée. Durant la 2^{ème} phase, les patients ont reçu soit une injection de canakinumab, soit d'un placebo toutes les 8 semaines. Durant la 3^{ème} phase, les patients ont reçu une injection de canakinumab toutes les 8 semaines.

Critère principal de jugement :

Pourcentage de patients ayant une rechute après 24 semaines de traitement (au cours de la 2^{ème} phase)

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.

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 »

³ Les patients préalablement traités ne pouvaient entrer dans l'étude qu'après arrêt de leurs traitements pendant des durées spécifiques pré-définies :

- 1 semaine pour les corticoïdes ≥ 20 mg/j ou $> 0,4$ mg/kg,
- 3 semaines pour colchicine, dapsons, mycophenolate,
- 4 semaines pour etanercept, leflunomide, thalidomide, ciclosporine,
- 8 semaines pour adalimumab, immunoglobuline intraveineuse,
- 12 semaines pour infliximab, 6-mercaptopurine, azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil.

- 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 quelque soit le motif.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 10 patients dans chaque groupe pour établir la supériorité du canakinumab par rapport au placebo sur le critère principal avec une puissance de 90% avec l'hypothèse d'une fréquence de 15% de rechutes dans le groupe canakinumab et de 90% dans le groupe placebo.

Principaux critères secondaires de jugement :

- évolution des marqueurs de l'inflammation (dosages de CRP et SAA)⁴
- évaluation globale par l'investigateur de l'activité de la maladie auto-inflammatoire et des symptômes⁵
- évaluation par le patient de l'intensité des symptômes⁶
- qualité de vie⁷ (dont l'analyse a été exploratoire).

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Tableau 1 : caractéristiques cliniques des patients

	1 ^{ère} phase	2 ^{ème} phase	
	groupe canakinumab N=35	groupe canakinumab N=15	groupe placebo N=16
Age (ans)			
moyen (ET)	34 (14,9)	34,3 (14,39)	33,4 (16,09)
Catégories d'âge (n)			
≥ 4 - < 17ans	4	2	2
17 - < 41 ans	17	6	9
≥ 41 - < 75 ans	14	7	5
Poids médian (kg)	61,0	60,0	62,5
Traitement antérieur par anakinra (n)	17	5	8
Mutation NALP3 confirmée (n)	35	15	16

⁴ la protéine C réactive (CRP) et la sérum amyloïde A (SAA) étaient les deux marqueurs biologiques de l'inflammation étudiés. La CRP est l'examen de référence utilisé en routine pour le suivi des maladies auto-inflammatoires. La SAA n'est pas utilisée en pratique courante mais serait le marqueur le plus sensible de l'inflammation entre les accès cliniques et, de plus, est très bien corrélée avec le risque d'amylose. Taux normal de CRP : 10 mg/L, taux normal de SAA : 2,5 mg/L

⁵ évaluation globale par l'investigateur de l'intensité de la maladie auto-inflammatoire (sur une échelle en 5 points avec les qualificatifs suivants pour l'intensité : absente, minime, légère, modérée, sévère), Evaluation par l'investigateur de l'intensité des 8 manifestations suivantes : atteinte cutanée (rash urticarien), arthralgie, myalgie, céphalée/migraine, conjonctivite, fatigue ou malaise, autres symptômes liés à la maladie auto-inflammatoire, autres symptômes non liés à la maladie.

⁶ évaluation par les patients des symptômes suivants : fièvre ou frissons, rash cutané, douleur articulaire ou musculaire, gêne oculaire ou rougeur, fatigue, maux de tête et autres symptômes. La présence et l'intensité des symptômes cliniques étaient mesurées par une échelle en 5 points (absence, minime, léger, modéré, sévère).

⁷ évaluée à l'aide de 3 questionnaires :

- FACIT-F (Functionnal Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) qui prend en compte l'impact de la fatigue sur l'état général, un score maximal de 52, correspondant à un bon état général.
- SF-36 (Medical Outcome Short Form (36) Health Survey), ayant évalué le score physique et le score mental. Cette échelle est cotée de 0 à 100, un score > 50 indiquant une meilleure qualité de vie.
- CHQ-PF28 (Child Health Questionnaire), échelle est cotée de 0 à 100, un score > 50 indiquant une meilleure qualité de vie chez l'enfant.

Résultat de l'audiogramme			
Normal (n)	5	3	1
anomalie non significative (n)	8	4	3
anomalie significative (n)	22	8	12
Dosage CRP (mg/L)			
taux moyen (ET)	30,7 (27,1)	29,2 (25,7)	37,6 (29,0)
taux médian	20,0	19,6	26,0
Dosage SAA (mg/L)			
taux moyen (ET)	137,3 (165,6)	141,9 (178,4)	162,2 (167,6)
taux médian	48,9	48,2	111,9

Cette étude a inclus 35 patients. L'âge moyen des patients était de 34 ans.

La majorité des patients avaient à l'inclusion une intensité de la maladie inflammatoire de degré modéré. Les taux de marqueurs biologiques attestent de l'intensité de la réaction inflammatoire.

Parmi les patients inclus, deux avaient une amylose. Parmi les anomalies neurosensorielles, les plus fréquemment observées étaient des anomalies de l'audiogramme.

A la fin de la 1^{ère} phase, 31/35 patients ont eu une réponse complète et ont été inclus dans la 2^{ème} phase de l'étude (15 patients dans le groupe canakinumab, 16 dans le groupe placebo).

Critère principal de jugement :

Après 24 semaines de traitement, une rechute a été observée chez 13/16 patients du groupe placebo. Aucun patient du groupe canakinumab n'a eu de rechute ($p < 0,001$).

Principaux critères secondaires de jugement :

- évolution des marqueurs de l'inflammation (dosages de CRP et SAA)

Après 24 semaines de traitement, le taux médian de CRP a été de 2,3 mg/L dans le groupe canakinumab et de 24,4 mg/L dans le groupe placebo. La différence entre ces 2 groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$).

Le taux médian de SAA a été de 6,1 mg/L sous canakinumab et de 43,4 mg/L sous placebo. La différence est statistiquement significative ($p = 0,002$).

- évaluation symptomatique

A la fin de la 2^{ème} phase, après 24 semaines de traitement, une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) a été observée entre les groupes canakinumab et placebo sur les critères évalués par l'investigateur :

- évaluation globale par l'investigateur de l'intensité de la maladie auto-inflammatoire : absente chez 8/15 patients du groupe canakinumab, qualifiée de minime chez 7/15 patients du groupe canakinumab et 4/16 patients du groupe placebo, de légère chez 8 patients du groupe placebo
- évaluation de l'atteinte cutanée : absente chez 14/15 patients du groupe canakinumab et 5/16 patients du groupe placebo, mineure chez 1 patient du groupe canakinumab, 3 du groupe placebo et légère chez 5 patients sous placebo.

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes sur le critère « évaluation par le patient de l'intensité de la maladie inflammatoire et des symptômes ».

- qualité de vie

Après 24 semaines de traitement, aucune amélioration de la fatigue, évaluée par le score FACIT-F, n'a été observée dans chacun des groupes. En effet, ce score moyen est passé de 40,5 à 37,6 (-2,9) dans le groupe canakinumab (n=11) et de 40,7 à 32,8 (-7,8) dans le groupe placebo (n=13).

Le score mental moyen de l'échelle SF-36 est passé de 46,7 à 44,9 (-1,8) dans le groupe canakinumab (n=11) et de 47,3 à 45,8 (-1,5) dans le groupe placebo (n=12). Le score physique moyen est passé de 52,1 à 46,9 (-5,2) dans le groupe canakinumab et de 49,8 à 43,2 (-6,6) dans le groupe placebo (à noter que les valeurs initiales sont proches des valeurs normales).

Chez l'enfant, le score physique du questionnaire CHQ-PF28 est passé de 53,0 à 54,9 (+1,8) dans le groupe canakinumab (n=3) et de 53,8 à 41,8 (-12,0) dans le groupe placebo (n=2). Le score psychosocial est passé de 49,5 à 46,1 (-3,4) dans le groupe canakinumab et de 57,2 à 57,3 (+0,1) dans le groupe placebo.

3.1.2. Résultats de l'étude non comparative (étude 2306)

Il s'agit d'une étude ouverte dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme (pendant au moins six mois) du canakinumab administré en SC à la posologie de 150 mg (ou 2mg/kg SC chez les patients ayant un poids ≥ 15 kg et ≤ 40 kg) chez des patients atteints d'une cryopyrinopathie. Les résultats présentés sont ceux d'une analyse intermédiaire réalisée au 9 janvier 2009.

Au total, 98 patients ont été inclus dont 54 préalablement traités par canakinumab et inclus dans les études 2102 (n=24) et 2304 (n=30).

La majorité des patients était âgée de plus de 18 ans, 19,4% des patients avaient un âge compris entre 4 et 18 ans. Les patients étaient atteints du syndrome de Muckle Wells dans 70,4% des cas et du syndrome FCAS dans 19,4% des cas.

Pour 37% des patients préalablement traités par canakinumab (20/54), l'intensité de la maladie auto-inflammatoire était qualifiée d'absente alors qu'elle était légère à modérée pour plus de 50% des patients nouvellement inclus. La majorité des patients (87%) provenant des essais 2304 et 2102 n'avaient pas de signes cutanés tandis que 63,6% des patients *de novo* avaient une atteinte cutanée d'intensité minimale à modérée. Le taux moyen de CRP était de 12,43 mg/L, le taux moyen de SAA de 35,4 mg/L (ces taux étaient plus élevés dans la population *de novo*).

Au total, 90,6% des patients n'ont pas eu de rechute (77/85).

L'intensité globale de la maladie inflammatoire a été nulle chez 54% des patients, minimale chez 26%, légère chez 16,5%, modérée chez 3,5% et chez aucun patient l'intensité n'a été évaluée comme sévère.

3.2. Données de tolérance

3.2.1 de la 2^{ème} phase comparative de l'étude 2304

Tous les patients du groupe canakinumab (n=15) et 14/16 patients du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable.

Les principaux événements indésirables ont été :

- des infections chez 12 patients du groupe canakinumab et 9 du groupe placebo. Ces infections ont été essentiellement des rhinopharyngites, des syndromes grippaux, des gastroentérites, des infections urinaires et des infections virales,
- des troubles gastro-intestinaux (diarrhée et nausées) chez 6 patients du groupe canakinumab et 5 du groupe placebo,
- des troubles respiratoires (toux) chez 5 patients sous canakinumab et 1 sous placebo.

Ces effets indésirables n'ont pas entraîné d'arrêts de traitement. Il n'y a pas eu d'infections sévères, ni à germes opportunistes.

Aucun auto-anticorps anti-canakinumab n'a été mis en évidence.

3.2.1 du RCP

« Les données de sécurité concernant 104 patients atteints de CAPS sont disponibles. Pendant le programme clinique mené chez des patients atteints de CAPS, il a été rapporté un total de 10 effets indésirables graves considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement, parmi lesquels les événements les plus fréquents ont été des infections (3) et des vertiges (2). Sur l'ensemble des études menées dans le CAPS, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections respiratoires hautes et des rhinopharyngites. La dose et la durée du traitement n'ont pas eu d'effet sur le type ou la fréquence des événements indésirables.

Lors des essais cliniques, des cas suggérant des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par ILARIS ont été rapportés chez les patients traités par canakinumab. La majorité de ces cas étaient de sévérité moyenne. Aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été rapportée.

L'efficacité et la sécurité d'emploi du canakinumab pour les 23 patients pédiatriques présentant un CAPS (âgés de 4 à 17 ans) étaient comparables à celles observées chez les patients adultes. En particulier, la fréquence et la sévérité des épisodes infectieux chez les patients pédiatriques étaient comparables à celles observées dans la population adulte. Le type d'infection le plus fréquemment rapporté concernait les infections respiratoires hautes. »

Le plan de gestion de risque européen intègre le suivi plus particulier des vertiges, des infections et la survenue de pathologies malignes. Les prescripteurs devront être informés du risque d'infections graves chez les patients traités par ILARIS, notamment d'infections opportunistes bactériennes, virales et fongiques et du risque d'immunogénicité, identifié ou possible, susceptible d'entraîner des symptômes d'origine immunitaire.

Un registre prospectif (β -CONFIDENT) dont la mise en place a débuté dans 35 pays en novembre 2009 permettra d'obtenir des données de suivi à long terme (5 ans) des patients traités par ILARIS selon l'AMM.

Ce registre permettra de définir le profil global de sécurité du canakinumab, et d'évaluer son utilisation en pratique courante et son impact à long terme sur la progression de la maladie. Par ailleurs, la surveillance de la croissance des enfants de 4-18 ans sera réalisée.

3.3. Conclusion

Le développement clinique du canakinumab (ILARIS) dans le traitement des cryopyrinopathies (CAPS) repose principalement sur une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par canakinumab chez des patients atteints d'un syndrome de Muckle-Wells par rapport à un placebo, après 24 semaines de traitement.

Cette étude a comporté 3 phases. Une 1^{ère} phase d'une durée de 8 semaines au cours de laquelle tous les patients ont reçu en ouvert une injection sous-cutanée de canakinumab, une 2^{ème} phase comparative à un placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines ayant inclus les patients répondeurs au canakinumab à la fin de la 1^{ère} phase et une 3^{ème} phase ouverte où tous les patients ont reçu une injection de canakinumab toutes les 8 semaines pendant 16 semaines.

A la fin de la 1^{ère} phase, 31/35 patients inclus ont eu une réponse complète.

Au cours de la 2^{ème} phase, une différence statistiquement significative a été observée en faveur du canakinumab (n=15) par rapport au groupe placebo (n=16) sur le critère principal, pourcentage de patients ayant une rechute après 24 semaines de traitement (0/15 versus 13/16 patients, p<0,001). De même, la différence a été statistiquement significative et en faveur du canakinumab pour les critères secondaires suivants : évolution des marqueurs de l'inflammation (CRP et SAA), évaluation globale par l'investigateur de l'intensité de la maladie auto-inflammatoire et de l'atteinte cutanée. En revanche, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur le critère évaluation par le patient de l'intensité de la maladie inflammatoire et des symptômes.

Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats sur la qualité de vie du fait de l'analyse réalisée et des outils de mesure utilisés non spécifiques aux maladies auto-inflammatoires.

Les effets du traitement sur les atteintes neurologiques n'ont pas été évalués. La diffusion méningée du produit n'est pas connue.

Les principaux événements indésirables ont été d'ordre infectieux, respiratoire et gastro-intestinal.

La Commission souhaite recevoir annuellement l'état d'avancement et les résultats du registre β -CONFIDENT.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les cryopyrinopathies (CAPS) sont une maladie auto-inflammatoire 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 qui code pour la cryopyrine.

Le syndrome de Muckle-Wells⁸ 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.

L'urticaire familiale au froid ou le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS⁹) 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 CINCA¹⁰ (appelé NOMID en Amérique du Nord) 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. 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.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe une alternative médicamenteuse validée non disponible à l'heure actuelle.

Intérêt de santé publique :

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS syndromes) sont des pathologies invalidantes (récurrence des symptômes et complications, en particulier insuffisance rénale par amylose et surdité), mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté.

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

⁸ Grateau G. Le syndrome de Muckle-Wells. Encyclopédie Orphanet, février 2005

⁹ Hoffman HM. Familiale Cold Autoinflammatory Syndrome, Orphanet Encyclopedia. February 2005

¹⁰ Prieur AM. Le syndrome CINCA. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2003

Au vu des données disponibles (étude comparant, versus placebo, des patients répondeurs au canakinumab, durée de suivi courte), l'impact attendu de la spécialité ILARIS en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La réponse au besoin de santé publique identifié apportée par spécialité ILARIS est partielle.

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

*Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)

Le service médical rendu par ILARIS est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ILARIS apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients (adultes, adolescents et enfants de plus de 4 ans) atteints du syndrome périodique associé à la cryopyrine, incluant le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) ou 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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge des cryopyrinopathies sont de contrôler les symptômes, de prévenir la récurrence des poussées inflammatoires qui caractérisent ces affections, 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.

Le traitement de l'urticaire familiale au froid ou syndrome familial auto-inflammatoire au froid repose sur des moyens palliatifs et des AINS ou l'anakinra, antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 (KINERET¹¹), non dotés d'une AMM spécifique pour ce type de syndrome.

L'utilisation de l'anakinra dans ces indications a fait l'objet de publications à partir de cas isolés ou de séries mais son efficacité n'a pas été étayée par un essai contrôlé. L'efficacité apparaît satisfaisante avec une injection quotidienne, sa tolérance locale est médiocre et un effet rebond important à l'arrêt du traitement en limite l'utilisation.

Dans le traitement du syndrome de Muckle-Wells, la surdité peut être appareillée. De nombreux médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs ont été utilisés sans succès.

Le traitement du syndrome CINCA est décevant. Les AINS sont utilisés et la corticothérapie à fortes doses peut être nécessaire. Les traitements de fond, les immunosuppresseurs, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les immunoglobulines IV doivent être évitées dans la mesure où elles peuvent entraîner une réaction méningée importante.

Place d'ILARIS (canakinumab) dans la stratégie thérapeutique

Les alternatives thérapeutiques pour le traitement des CAPS sont les inhibiteurs de l'interleukine 1 dont :

- l'anakinra (KINERET) utilisé hors AMM et pour lequel les études d'efficacité sont limitées et la tolérance locale médiocre

¹¹ KINERET 100 mg, solution injectable (anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL1) indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

- le riloncept (ARCALYST) indiqué dans le traitement des CAPS (FCAS et MWS chez les plus de 12 ans) mais dont le profil de tolérance fait apparaître des douleurs au point d'injection, des infections et le développement d'anticorps.

ILARIS est le seul traitement efficace et disponible à l'heure actuelle dans la prise en charge des CAPS.

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

4.4. Population cible

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

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.

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

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),

la population cible d'ILARIS serait donc de l'ordre de 50 à 100 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescriptions

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

4.5.3. Statut de médicament d'exception