

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 mars 2019***Date d'examen par la Commission : 23 janvier 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 février 2019
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 20 mars 2019****anakinra*****KINERET 100 mg/0,67 ml, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte de 1 (CIP : 34009 277 319 5 2)

Boîte de 7 (CIP : 34009 277 320 3 4)

Boîte de 28 (CIP : 34009 277 322 6 3)

Laboratoire SOBI (SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM)

Code ATC	L04AC03 (Immunosuppresseurs sélectifs, inhibiteurs d'interleukines)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« KINERET est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement de la maladie de Still, notamment l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique et la maladie de Still de l'adulte (MSA), associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p><u>Arthrite juvénile systémique (AJIs)</u> Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité de KINERET démontrée versus placebo après un mois de traitement en double aveugle dans l'étude Quartier et al. chez des patients en échec de la corticothérapie (faible effectif et courte durée), - l'absence de données versus les autres biothérapies ayant une AMM en deuxième intention à savoir le canakinumab (autre anti-IL 1) et le tocilizumab (anti-IL6), ne permettant pas de le situer par rapport à ces derniers, - la place établie de KINERET dans la prise en charge de l'arthrite juvénile systémique (maladie rare) depuis de nombreuses années, <p>la Commission considère que KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'AJIs.</p> <p><u>Maladie de Still de l'adulte (MSA)</u> Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la faiblesse méthodologique des données d'efficacité disponibles (étude ouverte n'ayant pas montré de différence versus traitement de fond [DMARD] chez un faible effectif de patients, études observationnelles sans groupe contrôle) ne permettant pas d'apprécier sa quantité d'effet et, - l'absence de données versus le canakinumab, autre anti-IL 1 disposant d'une AMM dans cette indication (non encore évalué par la Commission), ne permettant pas de le situer par rapport à ce dernier, - la place établie de KINERET dans la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte depuis de nombreuses années particulièrement en l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM et prise en charge à ce jour, <p>la Commission considère que KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Still de l'adulte.</p>
ISP	KINERET n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la transparence considère que la place de KINERET se situe principalement en deuxième intention après réponse inadéquate, intolérance ou dépendance à la corticothérapie générale. Elle souligne toutefois que son utilisation en première intention peut se discuter avant une corticothérapie générale en particulier dans des situations exceptionnelles d'urgence sur avis d'un centre de référence ou de compétence.
Population cible	Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de KINERET dans ces maladies rares. Elle serait au maximum de 680 patients dans l'AJIs et de 1 300 patients dans la MSA, dont une partie recevait déjà l'anakinra dans le cadre d'un usage hors AMM.
Recommandations	<p>La Commission rappelle que KINERET est un médicament d'exception.</p> <p><u>Demandes de données</u> La Commission souhaite être destinataire des résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du registre « Pharmachild register » portant sur la tolérance long-terme et le syndrome d'activation macrophagique dans la maladie de Still prévu dans le cadre du PGR. Le rapport final est attendu en 2019. - d'une étude de phase III (anaSTILs - NCT03265132), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'anakinra dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte et de l'enfant est prévue, la date estimée de fin d'étude est le 31 décembre 2019 (81 patients prévus).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 08/03/2002 (polyarthrite rhumatoïde) 15/11/2013 : extension d'indication dans les CAPS 06/04/2018 : extension d'indication dans la maladie de Still (adulte et enfant y compris le nourrisson à partir de 8 mois pesant au moins 10 kg)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie et en rhumatologie. Médicament d'exception PGR
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukines L04AC03 Anakinra

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités KINERET dans une nouvelle indication, la maladie de Still de l'enfant (y compris le nourrisson à partir de 8 mois pesant au moins 10 kg) et de l'adulte, associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère, ou en cas d'activité persistante après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes. Le principe actif de KINERET est l'anakinra, un antagoniste naturel des récepteurs de l'interleukine 1. Ces spécialités s'administrent par voie sous-cutanée (SC) une fois par jour. Elles ont déjà été évaluées par la commission de la Transparence dans 2 indications : la polyarthrite rhumatoïde et les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS).

L'anakinra est mentionnée dans les recommandations de prise en charge de la maladie de Still et était utilisé hors AMM en France depuis de nombreuses années¹. L'indication AMM de KINERET dans la maladie de Still est plus large que celle des 2 autres biothérapies actuellement disponibles ILARIS (canakinumab, anti-IL 1, une injection SC mensuelle) et ROACTEMRA (tocilizumab, anti-IL 6, une perfusion toutes les 2 semaines et en une injection SC/semaine ou toutes les 2 semaines²). En effet, l'indication de ces dernières est limitée à la réponse inadéquate aux AINS **et** corticoïdes tandis que l'AMM de KINERET laisse la possibilité de l'utiliser avant ce stade : « maladie de Still ...**associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou** en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) **ou** des glucocorticoïdes. »

De plus, KINERET peut être utilisé dès l'âge de 8 mois à condition que le poids soit d'au moins 10 kg, contrairement à ILARIS et ROACTEMRA IV qui n'ont l'AMM qu'à partir de l'âge de 2 ans et ROACTEMRA SC qui n'a l'AMM qu'à partir d'un an. A noter toutefois que le RCP d'ILARIS comporte une recommandation posologique chez les patients pesant au moins 7,5 kg mais son efficacité et sa tolérance n'ont pas été établies avant 2 ans.

¹ Mention dans le 1^{er} PNDS AJI de juillet 2009

² Extension d'AMM européenne obtenue pour ROACTEMRA SC en seringue préremplie le 29/10/2018, en cours d'évaluation par la Commission de la transparence.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

«Polyarthrite rhumatoïde (PR)

KINERET est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS)

Kineret est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement des CAPS, notamment :

- Le syndrome chronique infantile neurologique, cutanée et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID),
- Le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- Le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS).

Maladie de Still

KINERET est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement de la maladie de Still, notamment l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique et la maladie de Still de l'adulte (MSA), associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes.

KINERET peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres anti-inflammatoires et traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).»

04 POSOLOGIE

« Le traitement par KINERET doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR, des CAPS et de la maladie de Still.

Maladie de Still

La dose recommandée chez les patients pesant 50 kg ou plus est de 100 mg/jour en injection sous-cutanée. Chez les patients pesant moins de 50 kg, la dose doit être définie en fonction du poids, avec une dose d'attaque de 1 à 2 mg/kg/jour.

La réponse au traitement doit être évaluée au bout de 1 mois : si les manifestations systémiques persistent, la dose pourra être ajustée chez les enfants ou la poursuite du traitement par KINERET devra être réévaluée par le médecin traitant.

Population gériatrique (≥ 65 ans)

Maladie de Still : les données sont limitées pour les patients âgés. Aucun ajustement de dose ne devrait être nécessaire.

Population pédiatrique (< 18 ans)

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 8 mois.

Maladie de Still : chez les enfants pesant moins de 50 kg, la dose sera définie en fonction du poids, avec une dose d'attaque de 1 à 2 mg/kg/jour; les patients pesant 50 kg ou plus recevront une dose de 100 mg/jour. Chez les enfants dont la réponse est insuffisante, la dose pourra être augmentée jusqu'à 4 mg/kg/jour.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh classe B). KINERET doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr de 60 à 89 mL/minute). KINERET doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CLcr de 30 à 59 mL/minute). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 mL/minute) ou d'insuffisance rénale terminale, y compris ceux sous dialyse, il faudra envisager d'administrer la dose prescrite de KINERET un jour sur deux. »

05 BESOIN MEDICAL

L'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) et la maladie de Still de l'adulte (MSA) sont des maladies rares systémiques dont la pathogenèse n'est pas complètement connue. Ces deux termes correspondent à une même maladie, la maladie de Still, le facteur de différenciation étant l'âge de début de la maladie (par convention, la maladie de l'adulte débute à partir de 16 ans⁹). Il n'existe pas de traitement curatif.

05.1 Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)^{3,4,5}

L'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) est un terme générique qui désigne un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires de cause inconnue touchant l'enfant de moins de 16 ans et d'une durée supérieure à 6 semaines⁶. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes, rares mais pas exceptionnelles. Selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR)⁷, l'AJI comporte sept entités cliniques avec chacune une présentation clinique distincte et dans certains cas un terrain génétique différent :

- **La forme systémique d'AJI, dite maladie de Still,**
- La forme oligoarticulaire qui se décompose en deux sous-groupes (oligoarticulaire persistante ou extensive) en fonction de l'évolution après 6 mois
- La forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (FR-)
- La forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde (FR+)
- L'AJI associée aux enthésopathies ou arthrite liée à l'enthésite
- L'AJI associée au psoriasis ou rhumatisme psoriasique
- Les arthrites indifférenciées.

La forme systémique représente environ 10-11% des cas d'AJI. Sa prévalence est comprise entre 3,3 et 33 enfants pour 100 000⁸. La maladie débute habituellement entre 3 et 5 ans. Les signes cliniques associent une fièvre élevée oscillante au cours de la journée avec plusieurs pics à 39°C ou plus ; c'est au moment de ces pics thermiques que surviennent les éruptions fugaces et diffuses érythémateuses ou pseudo-urticariennes. La présence d'arthrite est indispensable au diagnostic, mais est parfois retardée dans le temps. La diffusion de l'atteinte articulaire est variable (mono, oligo ou polyarthrite) touchant aussi bien les petites que les grosses articulations, de façon plus ou moins symétrique. A cette triade caractéristique et diagnostique peuvent s'associer des adénopathies et une hépatosplénomégalie. Des complications viscérales à type de péricardite, épanchement pleural ou péritonite séreuse avec douleurs abdominales peuvent être présentes. Il

³ PNDS - Protocole National de Diagnostic et de Soins. Arthrites Juvéniles Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles). Centre de Référence des Rhumatismes Inflammatoires et Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares de l'Enfant (RAISE) et Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R) 2017.

⁴ Hinze C et al. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:290-300.

⁵ Shenoi S et al. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *The journal of pediatrics*

⁶ Job Deslandre, C. Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). Encyclopédie Orphanet, septembre 2003.

⁷ Petty R. E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004;31:390-2.

⁸ Orphanet. Arthrite juvénile idiopathique systémique. Chantal Job Deslandre 2007.

n'y a pas de signe biologique spécifique, mais il existe un syndrome inflammatoire majeur avec une élévation importante du taux de ferritine et une diminution du pourcentage de ferritine glycosylée⁸.

Selon le PNDS³ élaboré en 2017 par les centres de références de l'AJIs, l'objectif de la prise en charge est de « contrôler les manifestations articulaires et systémiques (fièvre, asthénie, anémie), dépister et traiter les complications de la maladie, adapter le traitement en fonction de l'évolution, prévenir les effets indésirables des traitements et, assurer la bonne qualité de vie et le bon développement psychosocial de l'enfant ».

Le PNDS précise que le traitement repose sur les AINS, la corticothérapie et, des biothérapies particulièrement les antagonistes des cytokines de l'inflammation telles que les interleukines 1 et 6 (anakinra, canakinumab et tocilizumab), en fonction de la gravité de la maladie.

Les corticoïdes sont utilisés en routine en première intention. Ils n'ont qu'une efficacité suspensive et leur administration à des doses élevées sur une durée prolongée peut être à l'origine d'effets indésirables inacceptables.

Selon le PNDS, dans certains cas, une biothérapie par anti-IL1 peut se discuter avant une corticothérapie générale après avis d'expert d'un centre de référence ou de compétence.

D'autres traitements (hors AMM) comme la thalidomide ou le recours à une immunosuppression intensive suivie de greffe de cellules souches hématopoïétiques sont d'utilisation exceptionnelle et uniquement à discuter chez des patients dont la maladie reste active après échec des traitements précédents³. La rééducation fonctionnelle peut avoir une place chez certains patients.

05.2 Maladie de Still de l'adulte (MSA)⁹

La MSA est un syndrome auto-inflammatoire systémique rare, de cause inconnue, sans caractère familial, défini cliniquement chez un patient dont la maladie commence après l'âge de 16 ans, par une constellation évocatrice de quatre signes cardinaux : une fièvre marquée, une éruption cutanée évanescence, des arthralgies ou arthrites, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, en l'absence d'une autre maladie générale ou systémique (absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires, d'une hémopathie ou d'un cancer). A ces signes peuvent s'associer une pharyngite, des myalgies, une hépatopathie, des adénopathies, une splénomégalie, une péricardite, une pleurésie, des infiltrats pulmonaires, des douleurs abdominales, ou d'autres signes plus rares.

La prise en charge selon le PNDS⁹ élaboré en 2017 par les centres de références de la MSA a plusieurs objectifs : « le contrôle des symptômes de la MSA et l'obtention d'une rémission clinique et biologique (absence de signe de la maladie), la prévention des atteintes articulaires érosives, la prévention des complications systémiques de l'inflammation chronique et, des effets indésirables des traitements ».

Les traitements symptomatiques comprennent les antalgiques, les AINS et les infiltrations de corticoïdes et des traitements non médicamenteux (aposition de glace sur les articulations, relaxation, sophrologie ou hypnose pour la gestion des douleurs chroniques).

Concernant les traitements de fond seuls l'anakinra et le canakinumab, anti-IL 1 ont obtenu une AMM dans cette indication. Malgré l'absence d'AMM, plusieurs thérapeutiques sont proposées hors AMM selon le PNDS notamment le méthotrexate, la ciclosporine, tocilizumab (anti-IL 6), les anti-TNF.

⁹ PNDS - Protocole National de Diagnostic et de Soins. Maladie de STILL de l'adulte et de la forme systémique de l'Arthrite Juvénile Idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte. Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire CeRéMAIA et Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares 2017.

En conclusion, au vu de ces éléments, les alternatives thérapeutiques validées par une AMM comme traitement de fond de l’AJI systémique et de la maladie de Still de l’adulte sont peu nombreuses. Il existe donc un besoin médical de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge de ces maladies rares en particulier dans les formes cortico-résistantes ou cortico-dépendantes, réfractaires aux traitements de fond actuels.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Compte tenu de son libellé d’AMM, KINERET peut être utilisé **en 1^{ère} intention** (maladie de Still associée à des manifestations systémiques actives d’une intensité modérée à sévère) ou **en 2^{ème} intention ou plus** (en cas d’activité persistante de la maladie après un traitement par AINS ou corticoïdes). **L’utilisation de KINERET en 1^{ère} intention requiert l’avis d’un centre de référence ou de compétence.**

► **Maladie de Still de l’enfant ou arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)**

➤ **En 1^{ère} intention après échec ou intolérance des AINS :**

La corticothérapie générale est le comparateur cliniquement pertinent de KINERET.

➤ **En 2^{ème} intention** (réponse inadéquate à la corticothérapie générale, intolérance ou cortico-dépendance) :

Trois spécialités appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique (inhibiteurs de l’interleukine) que KINERET disposent d’une AMM à savoir :

- **ILARIS (canakinumab), inhibiteur de l’IL-1** qui s’administre par voie SC une fois par mois (à partir de 2 ans, 4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg, dose maximale 300 mg).
- **ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV), [tocilizumab], inhibiteur de l’IL-6** qui s’administre en perfusion IV d’1 heure toutes les 2 semaines (à partir de 2 ans, 8 mg/kg chez les enfants de poids ≥ 30 kg et 12 mg/kg chez ceux pesant moins de 30 kg),
- **ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie (SC), [tocilizumab]** qui s’administre par voie SC (à partir d’1 an, une injection/semaine si poids ≥ 30 kg ou toutes les 2 semaines si poids < 30 kg, son évaluation est en cours.

A noter qu’ILARIS et ROACTEMRA IV ne sont pas indiqués chez l’enfant de moins de 2 ans et que ROACTEMRA SC n’est pas indiqué chez l’enfant de moins d’un an tandis que KINERET peut être administré à partir de 8 mois (poids minimum de 10 kg).

Tableau 1. Compareteurs cliniquement pertinents de KINERET dans l’AJIs

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l’avis	SMR	ASMR (Libellé)
ILARIS (canakinumab) Novartis Pharma	ILARIS est indiqué dans le traitement de l’arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de <u>2 ans et plus</u> , qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par <u>corticoïdes systémiques</u> . ILARIS peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.	19/03/2014	Important	Comme ROACTEMRA (tocilizumab), ILARIS (canakinumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans et plus atteints d’arthrite juvénile idiopathique systémique active, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.

<p>ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV) (tocilizumab) <i>Roche</i></p>	<p>Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de <u>2 ans et plus</u>, qui ont présenté une <u>réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques</u>. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX).</p>	<p>09/05/2012</p>	<p>Important</p>	<p>Prenant en compte : - une quantité d'effet importante versus placebo dans une étude clinique ; - l'absence d'alternative thérapeutique ayant spécifiquement l'AMM dans cette pathologie ; - mais des risques notamment infectieux liés aux biothérapies à surveiller dans cette population pédiatrique la Commission de la Transparence considère que ROACTEMRA (tocilizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les enfants âgés de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes</p>
<p>ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (tocilizumab) <i>Roche</i></p>	<p>ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients <u>âgés de 1 an et plus</u>, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et corticoïdes systémiques. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate (MTX) ou lorsque le traitement par MTX est inadapté, ou en association au MTX.</p>	<p>Evaluation en cours¹⁰</p>		

¹⁰ ROACTEMRA SC n'a pas encore été évalué par la CT, il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserves des conclusions de la Commission

► Maladie de Still de l'adulte (MSA)

➤ En 1^{ère} intention (naïfs de corticothérapie) :

Les corticoïdes sont des comparateurs cliniquement pertinents de KINERET.

➤ En 2^{ème} intention (réponse inadéquate aux corticoïdes, intolérance ou cortico-dépendance) :

Dans la MSA, ILARIS dispose d'une AMM uniquement en cas de réponse inadéquate à un AINS et à un corticoïde mais n'est pas remboursable. Cette indication n'a pas encore été évaluée par la Commission.

Tableau 2. Comparateurs cliniquement pertinent de KINERET dans la MSA

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
ILARIS (canakinumab) Novartis Pharma	ILARIS est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active comprenant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) 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.			Non encore évalué

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Traitements non médicamenteux en complément du traitement médicamenteux :

- Techniques de gestion de la douleur chronique (aposition de glace sur les articulations, relaxation, sophrologie ou hypnose pour la gestion des douleurs chroniques).
- Rééducation fonctionnelle visant à prévenir la survenue de la raideur, des déformations articulaires et de l'amyotrophie peut être utile chez certains patients.
- Education thérapeutique

Conclusion

En 1^{ère} intention, les corticoïdes sont des comparateurs cliniquement pertinents de KINERET dans la MSA et l'AJIs. L'utilisation de KINERET en 1^{ère} intention nécessite l'avis d'un centre de référence ou de compétence.

En 2^{ème} intention, chez l'enfant, les comparateurs cités dans le tableau 1 sont tous cliniquement pertinents dans l'AJIs.

Chez l'adulte, dans la MSA, ILARIS dispose d'une AMM en 2^{ème} intention mais n'a jamais été évalué par la CT, il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserves des conclusions de la Commission.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM

KINERET dispose d'une AMM dans la maladie de Still en Europe, en Australie. KINERET n'a pas d'AMM dans cette indication aux USA et au Canada. KINERET n'a pas d'AMM dans aucune indication au Japon ou en Suisse.

Prise en charge

KINERET est actuellement pris en charge dans la maladie de Still en Allemagne et au Royaume-Uni.

Au royaume uni, la prise en charge dans la MSA selon un rapport du NHS de juin 2018 est limitée à la 3^{ème} ligne c'est-à-dire les patients en cas de réponse inadéquate, intolérance à au moins 2 DMARD (MTX, ciclosporine, azathioprine, leflunomide, cyclophosphamide et mycophenolate) ou de contre-indication des DMARD classiques.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Compte tenu de l'usage établi de l'anakinra dans la maladie de Still de l'enfant et de l'adulte, l'AMM a été obtenue sur la base de données bibliographiques.

Le dossier repose sur 2 études cliniques randomisées (une dans chaque indication), 5 études observationnelles prospectives ou rétrospectives non comparatives publiées entre 2008 et 2012 et deux méta-analyses.

Ainsi, dans l'AJIs, ont été fournies :

- une étude de supériorité contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle pendant un mois puis extension ouverte pendant 1 an (Quartier et al. 2011¹¹),
- trois études observationnelles non comparatives (Vastert et al. 2014¹², Gattorno et al. 2008¹³ et Lequerré et al. 2008¹⁴). L'étude de Lequerré a aussi évalué des patients MSA.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse¹⁵ non publiée qu'il a réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'anakinra dans l'AJIs.

Dans la MSA, ont été fournies :

- une étude contrôlée vs DMARD (Disease-modifying antirheumatic drugs), randomisée ouverte (Nordström et al. 2012¹⁶)
- deux études observationnelles non comparatives (Laskari et al. 2011¹⁷ et Lequerré et al. 2008).

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse¹⁸ publiée évaluant l'efficacité et la tolérance d'anakinra dans la MSA.

¹¹ Quartier P et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIs trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):747-54.

¹² Vastert SJ et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):1034-43.

¹³ Gattorno M et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1505-15.

¹⁴ Lequerré T et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):302-8.

¹⁵ SOBI. Rapport interne. Meta-analysis of efficacy of anakinra in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis 2013.

¹⁶ Nordström D et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol* 2012;39(10).

¹⁷ Laskari K et al. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R91.

¹⁸ Hong D et al. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther* 2014 25;8:2345-57.

08.1 Efficacité

8.1.1 AJI systémique

➤ Etude Quartier et al.

Cette étude de supériorité contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, a été conduite dans 6 centres français (réalisée entre juin 2006 et juillet 2008). Elle avait pour objectif principal de comparer l'efficacité de l'anakinra (2 mg/kg/j par voie SC¹⁹, sans dépasser 100 mg/jour et sans possibilité d'augmenter les doses en cas de réponse insuffisante, contrairement aux recommandations du RCP qui autorise si nécessaire 4 mg/kg/j) au placebo. Les patients âgés de 2 ans à 20 ans devaient avoir une AJI active malgré un traitement par corticoïdes.

L'activité de la maladie était définie par :

- une fièvre liée à la maladie et/ou,
- un taux de CRP > 20 mg/l et/ou,
- une vitesse de sédimentation de la 1^{ère} heure > 20 et,
- une activité de la maladie significative à l'instauration (jour 1) malgré un traitement par prednisone/prednisolone orale $\geq 0,3$ mg/kg ou ≥ 10 mg, définie par la présence d'au moins 3 des 6 critères suivants :
 - o évaluation générale de l'activité de la maladie par le médecin $\geq 20/100$,
 - o évaluation de l'impact de la maladie sur le bien-être général par les parents ou le patient $\geq 20/100$,
 - o score du CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) $\geq 0,375/3$,
 - o ≥ 2 articulations avec une arthrite active,
 - o ≥ 2 articulations avec une limitation non-irréversible de l'amplitude de mouvement,
 - o une vitesse de sédimentation ≥ 30 .

Pendant la phase double-aveugle d'1 mois, les patients ont été randomisés pour être traités par l'anakinra ou le placebo. Les traitements de fond et les immunosuppresseurs devaient avoir été arrêtés au moins 1 mois avant l'étude et n'étaient pas autorisés pendant l'étude. Les AINS et les corticoïdes étaient autorisés à dose stable au cours de la phase double-aveugle.

A l'issue de cette phase, tous les patients ont reçu pendant la phase ouverte, l'anakinra pendant un an. La réduction de la corticothérapie était autorisée pendant cette phase selon le schéma suivant :

- réduction de 0,4-0,5 mg/kg par mois chez les patients avec une dose $\geq 1,5$ mg/kg,
- réduction de 0,3-0,4 mg/kg par mois chez les patients avec une dose comprise entre 1 et 1,5 mg/kg,
- réduction de 0,2-0,3 mg/kg par mois chez les patients avec une dose comprise entre 0,6 et 1 mg/kg,
- réduction de 0,1-0,2 mg/kg par mois chez les patients avec une dose comprise entre 0,3 et 0,6 mg/kg,
- réduction de $\leq 0,1$ mg/kg par mois chez les patients avec une dose $< 0,3$ mg/kg.

Le critère de jugement principal était la réponse ACR 30 pédiatrique modifiée²⁰ (ACRPedi30) après 1 mois de traitement.

La réponse ACRPedi30 modifiée est un critère composite, qui était défini comme :

- une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins 30% pour au moins 3 des 6 variables du score ACR pédiatrique (cf. définition ci-dessous), sans aggravation $>30\%$ de plus d'une variable de ce score et,
- absence de fièvre liée à la maladie (température corporelle $<38^{\circ}\text{C}$ au cours des 8 jours précédents) et,

¹⁹ Correspond à la posologie préconisée selon le PNDS de 2017

²⁰ La modification de ce critère composite développé initialement pour la forme polyarticulaire permet de l'adapter à la forme systémique.

- diminution de 50% ou normalisation de la vitesse de sédimentation ET du taux de CRP par rapport au jour 1.

Le score ACR pédiatrique est un critère composite qui comporte les 7 variables suivantes :

- l'évaluation globale de l'activité de la maladie (sur une EVA de 0 à 100 mm),
- l'évaluation parent/patient du bien-être général (sur une EVA de 0 à 100 mm),
- la capacité fonctionnelle,
- le nombre d'articulations avec une limitation fonctionnelle (épanchement articulaire ou limitation du mouvement articulaire accompagné de chaleur, douleur, sensibilité),
- nombre d'articulation avec une limitation des mouvements passifs,
- vitesse de sédimentation (VS).

De nombreux critères secondaires notamment l'ACRPedi50, 70, 100 modifiés ont été évalués mais sans aucune hiérarchisation, ils sont donc exploratoires.

➤ **Caractéristiques des patients à l'inclusion :**

Vingt-quatre patients, majoritairement des filles (n=15/24) d'âge moyen 8,5 ans (min-max non documenté, poids moyen non documenté), diagnostiqués depuis en moyenne 3,7 ans ont été randomisés pour recevoir l'anakinra (2 mg/kg/j par voie SC, 100 mg au maximum, n = 12 patients) ou le placebo (12 patients) pendant 1 mois.

Une fièvre était rapportée chez 9/24 patients et le nombre moyen d'articulations actives était de 16. Concernant les antécédents de traitement, la durée moyenne de la corticothérapie générale était de 3,3 ans à une dose moyenne de 0,59 mg/kg/j. Une majorité des patients avait eu recours à un traitement de fond (méthotrexate - MTX pour 19/24 patients) ou un traitement biologique autre qu'un anti-IL1 (principalement l'étanercept pour 13 patients).

➤ **Résultats :**

Après un mois de traitement et par rapport à l'inclusion, le nombre de patients ayant obtenu une réponse ACRPedi30 modifiée (critère de jugement principal) a été de 8/12 avec l'anakinra versus 1/12 avec le placebo, p =0,003.

Au cours de la phase d'extension ouverte d'une durée d'1 an, 22/24 patients ont été traités par l'anakinra. Parmi eux, 6 patients ont arrêté le traitement pour des raisons de tolérance : douleur au site d'injection (n= 2), d'efficacité (n= 2) ou d'épisode inflammatoire (n=2).

Sur les 10 patients initialement randomisés dans le groupe placebo qui ont débuté un traitement par l'anakinra au cours de la phase d'extension, 9 d'entre-eux ont obtenu une réponse ACRPedi30 après 1 mois de traitement.

La dose moyenne de corticoïdes administrée à l'ensemble des patients au 6^{ème} mois était de 0,18 mg/kg versus 0,59 mg/kg à l'instauration.

A 1 an, sur les 16 patients ayant terminé la phase d'extension, 7 ont été jugés répondeurs ACRPedi30 modifiée dont 6 ont pu arrêter la corticothérapie.

➤ **Etude Vastert et al.**

Cette étude monocentrique de cohorte non comparative a été conduite entre avril 2008 et janvier 2012 en Allemagne. Elle a inclus 20 patients atteints d'AJIs nouvellement diagnostiquée, en échec au traitement par AINS (indométacine), mais n'ayant reçu aucune corticothérapie générale ou DMARD.

Son objectif était d'évaluer l'efficacité de l'anakinra administré par voie SC à la dose de 2 mg/kg/j (avec possibilité d'augmenter la dose à J3 en cas de fièvre persistante sans dépasser 100 mg/j) en première intention après l'échec d'un traitement par indométacine. L'échec était défini par la persistance de la fièvre et de l'arthrite après 7 jours de traitement. La durée moyenne de suivi des patients a été de 32 mois (12–54). Un autre objectif de l'étude était d'évaluer la possibilité d'arrêt de l'anti-IL 1 en cas d'obtention de la rémission.

Les patients étaient majoritairement des garçons (13/20) avec un âge moyen de 7,9 ans (1,1 – 15,3). Le nombre moyen d'articulations actives était de 4,4 et 17/20 patients avaient une éruption cutanée.

Plusieurs critères de jugement ont été évalués, sans définition d'un critère de jugement principal. Parmi les critères évalués, les réponses ACRPedi30, 50, 70 et 90 adaptée²¹ évaluées à différentes périodes au cours du suivi.

Chez tous les patients, quel que soit le traitement reçu au moment de l'analyse (i.e. l'anakinra seul ou en association aux corticoïdes ± MTX ou changement vers un autre médicament biologique), la proportion de réponse ACRPedi90 adaptée a été de 17/20 à 1 an, 12/14 à 2 ans et 10/11 à 3 ans.

A 1 an, sur les 17 patients répondeurs ACRPedi90²², 13 avaient été traités avec l'anakinra en monothérapie. Pour 11 de ces patients, la stratégie de réduction des doses et d'arrêt de l'anakinra a pu être faite au cours de la 1^{ère} année. Les 7 patients qui n'ont pu obtenir une réponse complète avec l'anakinra en monothérapie ont reçu des traitements complémentaires (corticoïdes, MTX, canakinumab, tocilizumab) pendant la période de suivi.

Un patient est décédé suite à un SAM (syndrome d'activation macrophagique) après échec de traitements par tocilizumab et canakinumab.

➤ **Etude Gattorno et al.**

Cette étude monocentrique de cohorte non comparative a été conduite en Italie (date de réalisation non documentée) chez 22 patients atteints d'AJIs préalablement traités par corticoïdes au long cours, associés à d'autres traitements (AINS, DMARD, immunosuppresseurs...). Son objectif était d'évaluer la réponse clinique obtenue avec anakinra chez les patients atteints d'AJIs. Les critères de jugement d'efficacité ont été multiples, sans définition d'un critère de jugement principal.

Les patients étaient âgés en moyenne de 10,3 ans (0,9-18,7 ans). Le nombre moyen d'articulations actives était de 10,4 et le taux de CRP moyen était de 10,6 mg/dl. En outre, 77,3% des patients avaient une fièvre élevée et 54,5% une éruption cutanée.

Concernant les antécédents de traitement, tous les patients avaient reçu une corticothérapie générale à une dose moyenne de 0,79 mg/kg/j. Par ailleurs, 54,5% des patients avaient reçu du MTX, 50% un AINS, 31,8% de l'étanercept, 27,2% de la ciclosporine, et 9,1% de l'azathioprine, de l'infliximab ou de la thalidomide. Au cours de l'étude, les patients ont reçu l'anakinra à la posologie de 1 mg/kg/j jusqu'à une posologie maximale de 100 mg/j.

Au total, 10/22 ont obtenu une réponse considérée comme complète, définie par un contrôle des signes systémiques et articulaires (i.e. aucune articulation active) et une normalisation des marqueurs de l'inflammation dès la 1^{ère} semaine de traitement, cette réponse était maintenue après un suivi moyen de 16 mois. Chez ces patients, tous les autres traitements concomitants de l'AJIs ont pu être arrêtés 4 mois après l'instauration d'anakinra.

Onze patients ont eu une réponse incomplète ou aucune réponse et un patient n'a pas pu être classifié. Une analyse a suggéré que les patients obtenant une réponse complète avaient un nombre d'articulations actives plus faible et un nombre de neutrophiles plus élevé que les patients avec une réponse partielle ou pas de réponse.

➤ **Etude Lequerré et al (AJIs et MSA)**

Cette étude de cohorte multicentrique non comparative, a été conduite en France chez 35 patients dont 20 atteints d'AJIs et 15 de MSA. Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu l'anakinra avant le 31 décembre 2005 et disposer d'au moins une évaluation de l'efficacité et de la tolérance après l'instauration de ce traitement.

Les données avant l'instauration du traitement par anakinra ont été collectées rétrospectivement par les médecins (risque de biais d'information) puis le suivi post-instauration du traitement a été effectué de manière prospective.

De multiples critères de jugement ont été évalués, sans définition d'un critère de jugement principal.

Pour les 20 patients atteints d'AJIs, la durée moyenne du suivi à partir de l'instauration de l'anakinra a été de 14,7 mois (2-27). Douze étaient des filles. Les patients étaient âgés en

²¹ L'atteinte d'une réponse ACRPedi associée à l'absence de fièvre.

²² Les taux de réponses ACRpedi30 ne sont pas mentionnés dans la publication.

moyenne de 12,4 ans [3-23] et leur maladie avait été diagnostiquée depuis en moyenne 7 ans. Des signes systémiques étaient rapportés chez 12/20 des patients, une arthrite était présente chez tous les patients sauf un patient, 8/20 patients avaient une éruption cutanée. Ils avaient tous été traités par corticoïdes avant l'instauration de l'anakinra et avaient tous, sauf 1 patient très jeune (<3 ans), reçu un traitement de fond par (MTX [n=19], anti-TNF α [14], thalidomide [5], ciclosporine [6], autres [2]²³).

Parmi les 20 patients atteints d'AJs ayant débuté un traitement par l'anakinra, celui-ci a été associé à une corticothérapie générale (0,50 mg/kg/j de predniso(lo)ne) pour tous les patients et à un DMARD pour 5 patients (MTX seul pour 4 patients et azathioprine/infliximab/ciclosporine pour un patient).

Les patients ont reçu l'anakinra à la dose de 2 mg/kg/j (15/20 patients) ou de 1 mg/kg/j (5/20 patients). Chez ceux recevant la posologie de 1 mg/kg/j, la réponse a été insuffisante pour 4 patients, entraînant une augmentation de la dose à 2 mg/kg/j.

La proportion de patients ayant obtenu une réponse ACRPedi50 a été de 6/20 à 3 mois, 5/20 à 6 mois et 4/20 à la fin du suivi (12 à 27 mois après l'instauration du traitement). Une réduction de la dose de corticoïdes a pu être effectuée chez 9 patients, cette réduction a été comprise entre 15 et 78% selon les patients à 6 mois par rapport à l'instauration. Un arrêt total des corticoïdes a été rapporté au cours du suivi pour un patient.

➤ **Méta-analyse réalisée par le laboratoire (non publiée, rapport décembre 2013)**

Le laboratoire a réalisé en 2013, une méta-analyse de l'efficacité de l'anakinra dans l'AJs. Elle a inclus 10 études (2 études cliniques randomisées dont l'étude Quartier et al. et une étude non versée au dossier²⁴, 4 études prospectives non randomisées et 4 études rétrospectives dont les études de Vastert et al. Gattorno et al. et Lequerré et al.).

Cette méta-analyse a notamment évalué la réponse sur l'ACRPedi30 à court terme (i.e. ≤ 3 mois, données issues de 4 études et à moyen terme (>3 mois, 2 études). A court terme, le taux de réponse ACRPedi30 a été estimé à 71% IC 95% [59 ; 82] (4 études) et à moyen terme à 72% IC 95% [57; 85] (2 études).

Une hétérogénéité potentielle a été mise en évidence pour l'analyse à court terme, elle n'a pas été évaluée pour l'analyse à moyen terme car seuls 2 études étaient concernées.

8.1.2 Maladie de Still de l'adulte

➤ **Etude Nordström et al.**

Cette étude contrôlée versus DMARD pendant 6 mois, randomisée, ouverte a été réalisée en Norvège, Suède et Finlande (10 centres) entre décembre 2005 et mars 2010 et a été suivie d'une phase d'extension ouverte jusqu'à 1 an. Elle avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'anakinra à celle des DMARD chez des patients atteints de MSA réfractaire aux corticoïdes et/ou à un DMARD. Le caractère réfractaire était défini par une maladie active malgré une corticothérapie avec ou sans DMARD associé. Pour atteindre une puissance statistique suffisante un total de 30 patients dans chaque groupe était nécessaire.

Vingt-deux patients (n=22) soit un effectif inférieur au nombre estimé de sujets nécessaires, ont été randomisés pour recevoir pendant 6 mois, en association à une corticothérapie générale ≥ 10 mg/j de prednisolone, l'anakinra (n=12, 100 mg/j) ou un DMARD (MTX, azathioprine, léflunomide, ciclosporine ou sulfasalazine, n =10). Ensuite, en cas d'absence de réponse au cours des 6 premiers mois de l'étude, les patients pouvaient être inclus dans une phase ouverte de suivi de 28 semaines au cours de laquelle ils pouvaient changer de traitement ou recevoir l'association des 2 traitements.

Le critère de jugement principal a été la rémission à 8 semaines définie par l'absence de fièvre sans prise d'AINS dans les 24 heures, la diminution de la CRP et de la ferritine jusqu'aux limites de référence et un nombre normal²⁵ des articulations gonflées et douloureuses.

²³ Rituximab (n=1) et cyclophosphamide (n=1)

²⁴ Dont l'étude Howite 2009 ayant inclus 86 patients atteints d'AjI toutes formes dont 15 d'AjIs ; en raison d'un faible recrutement, le critère principal de cette étude d'efficacité a été changé en critère de tolérance.

²⁵ Non précisé

Tous les patients ont complété la phase comparative de 6 mois et 17 patients (9 initialement randomisés dans le groupe anakinra et 8 dans le groupe DMARD) ont complété la phase d'extension jusqu'à 1 an.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes, à l'exception du taux moyen de ferritine (354 µg/l [18 – 1740] avec l'anakinra vs 186 µg/l [17 – 680] avec DMARD) et de la dose moyenne de corticoïdes à l'inclusion (18,5 mg de prednisolone avec DMARD vs 22,5 mg avec l'anakinra), plus élevées dans le groupe anakinra que dans le groupe DMARD (p<0,001 entre les groupes).

Le sexe ratio dans l'étude était 1:1. Les patients étaient âgés en moyenne de 39 ans, avec une durée médiane de la maladie de 14 mois dans le groupe anakinra et 19 mois dans le groupe DMARD. Le nombre moyen d'articulations douloureuses était compris entre 3 et 4 et celui d'articulations gonflées était de 2.

Après 8 semaines de traitement, 7/12 patients recevant l'anakinra en monothérapie ou en association ont eu une rémission (critère de jugement principal) versus 5/10 dans le groupe DMARD, différence non statistiquement significative.

A 1 an, sur les 17 patients ayant complété la phase d'extension, 7/14 traités par anakinra et 2/3 traités par DMARD étaient en rémission.

➤ **Etude Lequerré et al.**

La méthodologie de cette étude ouverte observationnelle a été décrite rubrique 8.1.1.

Pour les 15 patients atteints de MSA inclus dans l'étude, la durée moyenne du suivi à partir de l'instauration de l'anakinra a été de 14,3 mois (1-27). La posologie d'anakinra a été de 100 mg/j. Onze patients étaient des femmes. Les patients avaient en moyenne 38,1 ans [22-62] et leur maladie avait été diagnostiquée depuis en moyenne 7,8 ans. Des signes systémiques étaient rapportés chez 13/15 des patients, une arthrite était présente chez tous les patients, une éruption cutanée chez 8/15 patients. Ils avaient tous été traités par corticoïdes avant l'instauration de l'anakinra et avaient tous reçu un traitement par DMARD jugé inefficace ou insuffisamment efficace (MTX [n=15], anti-TNFα [10], thalidomide [2], immunoglobuline IV [5], autres [6]).

Parmi les 15 patients atteints de MSA ayant débuté un traitement par l'anakinra, celui-ci a été associé à une corticothérapie générale (posologie moyenne de 26,8 mg de predniso(lo)ne) pour 12 patients et à un DMARD pour 12 patients (MTX seul pour 10 patients, colchicine seule pour 1 patient et colchicine/mycophénolate mofetil pour 1 patient).

Au total 9/11 patients ont obtenu une réponse complète (c'est-à-dire au moins l'obtention d'une réponse ACR50) à 3 mois, 10/11 à 6 mois et 9/11 lors de la dernière visite. Deux patients ont eu une réponse partielle (réponse <ACR50) lors de la dernière visite.

Les corticoïdes ont été arrêtés chez 2/11 patients et la posologie a pu être réduite de 45-95% à 6 mois chez 8 patients.

➤ **Etude Laskari et al.**

Cette étude monocentrique observationnelle non comparative a été conduite en Grèce chez 25 patients atteints de MSA²⁶ active et réfractaire (i.e. en échec de traitement par corticoïdes associés ou non aux DMARD) et recevant un traitement par l'anakinra.

Les critères de jugement d'efficacité ont été multiples, sans critère de jugement principal défini.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (52%) avec un âge médian de 32 ans (18 - 71). L'ancienneté médiane de la maladie était de 7 mois (de 1 à 228 mois).

Concernant les caractéristiques de la maladie, 96% des patients avaient une fièvre et 64% une éruption cutanée. De plus, une arthralgie était présente pour 88% des patients et une arthrite pour 60%. Le nombre moyen d'articulations douloureuses et gonflées était respectivement de 12 et 1. Le taux de CRP (111 mg/dl) et la vitesse de sédimentation (75 mm/h) étaient élevés, ainsi que le taux de ferritinémie (3000 ng/ml).

Concernant les antécédents de traitement, 17/25 patients étaient en échec de traitement par corticoïdes, 4 par DMARD (hors anti-TNFα) et 4 par anti-TNFα. De plus, au moment de

²⁶ Le début de la maladie avait eu lieu à l'âge adulte ou à l'adolescence pour 21 patients, et durant l'enfance pour 4 patients.

l'instauration 22/25 patients recevaient un traitement par corticoïdes à une dose médiane de 18 mg/j. La médiane de durée de suivi des patients était de 15 mois.

Parmi les 25 patients traités par l'anakinra, 16 ont reçu l'anakinra en association à un DMARD et 9 l'ont reçu en monothérapie.

La réponse ACR20 a été obtenue chez 18/25 patients à 1 mois, 17/25 à 3 mois, 15/25 à 1 an.

Les doses de corticoïdes ont diminué au cours de l'étude, passant d'une médiane de 18 mg/j à l'instauration à 14 mg/j à 1 mois et 0,5 mg/j à 1 an. De plus, 12 patients ont arrêté les corticoïdes à la fin du suivi.

Chez 5 patients l'anakinra a été arrêté, pour EI (4 patients dont 3 urticaires graves) et inefficacité (1 patient).

➤ **Méta-analyse Hong et al.**

Cette méta-analyse réalisée par une équipe chinoise en 2014 a inclus 8 études (1 étude clinique randomisée, 7 études observationnelles) incluant notamment celles de Nordstöm et al., Laskari et al. et Lequerré et al. Le taux de rémission (c'est-à-dire la proportion de patients avec une réponse partielle ou complète selon les définitions utilisées dans chaque étude) a été estimé à 81,6%, 8 études IC95% [69,5 ; 89,7] par la méta-analyse utilisant un modèle à effet aléatoire²⁷ et de rémission complète (proportion de patients avec une réponse complète) à 66,8% (5 études; IC_{95%} [56,9 ; 75,3]) par la méta-analyse utilisant un modèle à effet fixe.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études, du PSUR et du RCP

Les données de tolérance sont issues des études cliniques et observationnelles fournies décrites précédemment ainsi que données issues de la pharmacovigilance (PSUR du 2 mai 2016 au 1^{er} mai 2017). Aucun effet indésirable nouveau par rapport au profil connu de cette spécialité dans la PR et les CAPS n'a été mis en évidence à l'exception du risque de survenue d'un SAM (syndrome d'activation macrophagique) et d'événement hépatique. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les réactions au site d'injection et les infections. Quatre cas de SAM dont l'imputabilité à l'anakinra n'a pas été évaluée ont été rapportés chez les patients atteints d'AJIs. Le RCP précise que : « le lien de causalité entre KINERET et le SAM n'a pas été établi ».

Il précise aussi que : « Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un trouble connu, engageant le pronostic vital, qui peut survenir chez les patients atteints de la maladie de Still. En cas d'apparition ou de suspicion d'un SAM, une évaluation et un traitement doivent être entrepris dès que possible. Les médecins devront être attentifs aux symptômes d'infection ou à l'aggravation de la maladie de Still, connus pour être des facteurs déclencheurs du SAM. Les données disponibles sont limitées s'agissant de savoir si le traitement par KINERET peut être poursuivi au cours d'infections graves chez les patients atteints de la maladie de Still. Si le traitement par KINERET est poursuivi au cours d'une infection grave pour réduire le risque de poussée de la maladie, une étroite surveillance est nécessaire ».

Dans les études cliniques, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été observées. Ces augmentations n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire, sauf chez un patient qui a développé une grave hépatite en lien avec une infection à cytomégalovirus. Des cas post-commercialisation d'hépatites non infectieuses ont été notifiés principalement chez des patients traités pour une maladie de Still et chez des patients ayant des facteurs de risques, notamment des antécédents d'augmentation des transaminases, avant le début du traitement par KINERET.

²⁷ Une hétérogénéité a été mise en évidence, $I^2 > 40\%$. En conséquence, un modèle à effets aléatoires a été utilisé comme prévu au protocole de la méta-analyse.

8.2.2 Données issues du plan de gestion des risques

Le PGR est commun à la maladie de Still, la polyarthrite rhumatoïde et les CAPS et inclut le suivi des risques suivants :

- Risques identifiés importants
 - o Réactions au site d'injection
 - o Immunogénicité
 - o Infections graves
 - o Neutropénie
 - o Allergies
 - o Affections hépatiques
 - o Interaction avec les anti-TNF α
- Risques potentiels importants
 - o Tumeurs malignes
 - o Syndrome d'activation macrophagique (uniquement pour la maladie de Still)
 - o Erreur médicamenteuse/réutilisation d'une seringue usagée
 - o Sécurité de l'utilisation hors AMM

Le PGR a identifié les informations manquantes suivantes :

- o Femmes enceintes
- o Femmes allaitantes
- o Patients avec insuffisance cardiaque
- o Patients avec infections chroniques
- o Cancers préexistants
- o Interaction avec les vaccins vivants

Le PGR prévoit aussi la mise en place d'un registre évaluant la tolérance à long terme de l'anakinra et portant un intérêt particulier aux SAM chez les patients atteints de maladie de Still. Le rapport final est attendu pour fin 2018-début 2019 (analyse des données depuis 2011).

08.3 Qualité de vie

Aucune évaluation méthodologiquement recevable de la qualité de vie des patients atteints de maladie de Still traités par anakinra n'a été fournie par le laboratoire.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de tolérance de l'anakinra dans la maladie de Still de l'adulte et de l'enfant repose sur des données bibliographiques dont des études observationnelles. Seules deux études cliniques contrôlées randomisées portant sur de faibles effectifs réalisées versus placebo (24 enfants) et versus DMARD (22 adultes) permettent d'apprécier la quantité d'effet de l'anakinra dans cette maladie rare.

➤ Chez l'enfant

L'étude française de Quartier et al. publiée en 2011 a comparé l'anakinra au placebo chez 24 patients âgés en moyenne de 8,5 ans et cortico-résistants.

On note qu'aucun patient de moins de 2 ans n'a été inclus dans cette étude.

A l'inclusion, la durée moyenne de la corticothérapie générale était de 3,3 ans à une dose moyenne de 0,59 mg/kg/j. Une majorité des patients avait eu recours à un traitement de fond (méthotrexate - MTX pour 19/24 patients) ou un traitement biologique autre qu'un anti-IL1 (principalement l'étanercept pour 13 patients). Les AINS et les corticoïdes étaient autorisés à dose stable au cours de la phase de traitement par anakinra.

Après 1 mois de traitement, la supériorité de l'anakinra (2 mg/kg/j par voie SC, 100 mg au maximum) a été démontrée versus placebo en termes de réponse ACRPedi30 modifiée (critère de jugement principal) : 8/12 avec l'anakinra versus 1/12 avec le placebo, $p = 0,003$.

Les données de suivi en ouvert ont toutefois suggéré un faible taux de maintien de la réponse au cours du temps : 7 réponders à 1 an sur les 22 inclus dans la phase d'extension. Il est à noter que la dose maximale d'anakinra utilisée dans l'étude était de 2 mg/kg/j, ce qui est en deçà de la dose maximale autorisée par le RCP pour les enfants dont la réponse est insuffisante (4 mg/kg/j).

Concernant l'épargne cortisonique, critère d'intérêt clinique, il a été suggéré une réduction de la dose moyenne de corticoïdes administrée (0,18 mg/kg à 6 mois versus 0,59 mg/kg à l'instauration) et sur les 7 patients réponders à 1 an, 6 ont pu arrêter la corticothérapie (analyse exploratoire). Toutefois en l'absence de groupe contrôle, les résultats de ces données de suivi en ouvert sont à interpréter avec précaution. Les principales limites de cette étude sont son faible effectif, l'impossibilité d'augmenter les doses en cas de réponse insuffisante comme cela est autorisé par le RCP et la durée courte de la phase double-aveugle (1 mois) qui ne permet pas d'évaluer l'effet de l'anakinra en termes de prévention des atteintes articulaires érosives (présentes chez 30% des patients atteints d'AJIs, elles peuvent aboutir à des déformations articulaires irréversibles avec luxation ou ankylose des articulations).

Des données issues d'études observationnelles non comparatives donc de faible niveau de preuve ainsi qu'une méta-analyse incluant ces études ont suggéré que l'anakinra était efficace dans le traitement de l'AJIs. En l'absence de groupe comparateur, l'interprétation des données observationnelles est difficile et il convient de prendre en compte l'hétérogénéité potentielle mise en évidence dans la méta-analyse et le niveau de preuve faible de la majorité des études incluses (observationnelles non comparatives).

➤ **Chez l'adulte**

L'étude de Nordström et al. a comparé l'anakinra à un DMARD (MTX, azathioprine, léflunomide, ciclosporine ou sulfasalazine, $n = 10$) chez 22 patients ayant une maladie active malgré un traitement par corticoïdes et/ou DMARD. Cet effectif est faible et inférieur à l'échantillon estimé par le calcul du nombre de sujets nécessaires ($N = 60$).

À la semaine 8, la supériorité de l'anakinra par rapport aux DMARD n'a pas été démontrée en termes d'obtention d'une rémission clinique (critère de jugement principal) : 7/12 patients recevant l'anakinra en monothérapie ou en association étaient en rémission versus 5/10 dans le groupe DMARD, différence non statistiquement significative.

À 1 an, sur les 17 patients ayant complété la phase d'extension, 7/14 traités par anakinra et 2/3 traités par DMARD étaient en rémission. La méthodologie ouverte de cette étude doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats (niveau de preuve faible).

D'autres données observationnelles non comparatives et une méta-analyse publiées entre 2008 et 2012 dans la maladie de Still ont suggéré l'efficacité de l'anakinra dans le traitement de la MSA.

Le niveau de preuve faible de ces données limite leur portée.

En conclusion, en l'absence de :

- supériorité démontrée de l'anakinra versus un DMARD dans l'étude ouverte de Nordström chez l'adulte et,
- données comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents, à savoir les 2 autres biothérapies chez l'enfant et l'adulte (canakinumab qui dispose d'une AMM dans l'AJIs depuis août 2013 et dans la MSA depuis août 2016 et le tocilizumab qui a une AMM dans l'AJIs depuis août 2011), l'apport de l'anakinra dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Still est difficile à quantifier sur la base des données disponibles.

En termes de tolérance, aucun élément provenant d'études ou des notifications d'effets indésirables post-commercialisation n'indique que le profil global de tolérance chez les patients atteints de la maladie de Still serait différent de celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à l'exception du risque de survenue d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Les données de tolérance à long terme sont toutefois limitées d'où la

demande formulée par l'EMA de recueil de données en particulier sur les SAM dans le cadre du PGR.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, de son utilisation bien établie depuis de nombreuses années dans la prise en charge de la maladie de Still (maladie rare) validée par les centres de références (cf. PNDS il est attendu un impact de KINERET sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie. En conséquence, KINERET apporte une réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Dans le cadre du PGR, il est prévu un registre « Pharmachild register » portant sur la tolérance long-terme et le syndrome d'activation macrophagique dans la maladie de Still. Le rapport final est attendu en 2019.

Selon les informations transmises par le laboratoire une étude anaSTILLs (NCT03265132) : étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'anakinra dans le traitement de la maladie de Still (AJIs et MSA) est prévue, la date estimée de fin d'étude est le 31 décembre 2019.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Chez l'enfant

Le traitement de l'AJIs repose sur les AINS, la corticothérapie et des biothérapies particulièrement les antagonistes des cytokines de l'inflammation telles que les interleukines 1 et 6 (anakinra, canakinumab et tocilizumab), en fonction de la gravité de la maladie.

- En première intention

Pour les patients en échec (après un maximum de 15 jours) ou intolérance des AINS, le traitement de première intention le plus classique est la corticothérapie générale (PNDS AJIs 2017).

Toutefois, selon le PNDS, dans certains cas, une biothérapie anti-IL-1 peut se discuter avant une corticothérapie générale, après avis d'un centre de référence ou de compétence. Des données observationnelles non comparatives de faible niveau de preuve concernant un traitement précoce par l'anakinra avant la corticothérapie sont disponibles.

La Commission note que cette utilisation de l'anakinra en première intention correspond en particulier à des situations cliniques exceptionnelles et/ou menaçantes (avis d'expert).

- En deuxième intention

Chez les patients ayant reçu une corticothérapie générale, en l'absence de réponse clinique après 1 à 2 semaines de corticothérapie ou corticodépendance en cours de décroissance ou effet indésirable majeur, une biothérapie anti-IL-1 ou anti-IL-6 peut être envisagée.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé les biothérapies ciblant l'IL-1 ou l'IL-6 dans l'AJIs, ce qui ne permet pas de les hiérarchiser dans la prise en charge.

ILARIS (canakinumab, anti-IL 1) et ROACTEMRA (tocilizumab, anti-IL 6) sont indiqués chez les enfants en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et par corticoïdes. ILARIS s'administre par voie SC une fois par mois (4 mg/kg chez les patients à partir de l'âge de 2 ans, pesant au moins 7,5 kg, dose maximale 300 mg) et ROACTEMRA s'administre en perfusion IV d'1 heure toutes les 2 semaines (8 mg/kg chez les enfants à partir de 2 ans de poids \geq 30 kg et 12 mg/kg chez ceux pesant moins de 30 kg) ou en une injection SC/semaine si poids \geq 30 kg ou toutes les 2 semaines si poids $<$ 30 kg à partir de 1 an.

L'anakinra a une AMM dès l'âge de 8 mois (poids minimum de 10 kg) et s'administre en une injection sous-cutanée une fois par jour.

Place de l'anakinra :

La Commission de la transparence considère que la place de KINERET se situe principalement en deuxième intention après réponse inadéquate, intolérance ou dépendance à la corticothérapie générale. Elle souligne toutefois que son utilisation en première intention peut se discuter avant une corticothérapie générale en particulier dans des situations exceptionnelles d'urgence sur avis d'un centre de référence ou de compétence

09.2 Chez l'adulte

Selon le PNDS 2017, la stratégie thérapeutique suit quelques règles consensuelles :

- la corticothérapie générale à forte dose reste le traitement de 1^{ère} intention. Du fait des effets indésirables de ce traitement, une décroissance rapidement progressive est nécessaire, avec un objectif de dose de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines et d'arrêt à 3 mois. L'impossibilité d'atteindre ces objectifs doit être considérée comme une réponse inadéquate et un traitement de fond doit être envisagé.
- dans les formes systémiques, l'utilisation d'une biothérapie anti-IL1 disposant d'une AMM (canakinumab ou anakinra) ou anti-IL6 (hors AMM) est justifiée en raison de leur efficacité supérieure au méthotrexate.
- le méthotrexate garde une place dans les formes articulaires prédominantes ou paucisymptomatiques.
- les biothérapies ciblant le TNF ont une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6. Ils gardent une place dans les formes articulaires chroniques.

Selon le PNDS, les anti-IL1 (préférentiellement l'anakinra) peuvent être introduits :

- chez les patients en réponse inadéquate à la corticothérapie et rechutant lors de la décroissance rapide des corticoïdes (cortico-dépendance),
- chez les patients naïfs de corticoïdes, de façon concomitante de la corticothérapie ou éventuellement seuls, après discussion en RCP de centre de référence.

Place de l'anakinra :

La Commission de la transparence considère que la place de KINERET se situe principalement en deuxième intention après réponse inadéquate, intolérance ou dépendance à la corticothérapie générale. Elle souligne toutefois que son utilisation en première intention peut se discuter avant une corticothérapie générale en particulier dans des situations exceptionnelles d'urgence sur avis d'un centre de référence ou de compétence.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques²⁸ avec l'anakinra mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

²⁸ Cf. RCP de KINERET et PGR.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Arthrite juvénile systémique

► L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. La forme systémique de l'AJI (maladie de Still) survient préférentiellement entre l'âge de 1 et 5 ans. Elle se caractérise par la présence d'au moins une arthrite pendant une durée d'au moins 6 semaines et de signes extra-articulaires dominés principalement par la fièvre et l'atteinte cutanée.

► KINERET est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- du nombre restreint de patients concernés par cette maladie rare
- du besoin médical,
- de la réponse partielle apportée au besoin identifié,

KINERET n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

► Ces spécialités sont principalement des traitements de deuxième intention. Ils peuvent exceptionnellement être utilisés en première intention sur avis d'un centre de référence ou de compétence.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KINERET est important dans l'indication de l'AMM.

10.1.2 Maladie de Still de l'adulte (MSA)

► La MSA est une maladie rare chronique grave et invalidante, qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie des patients.

► KINERET est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- du nombre restreint de patients concernés par cette maladie rare
- du besoin médical,
- de la réponse partielle apportée au besoin identifié,

KINERET n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

► Ces spécialités sont principalement des traitements de deuxième intention. Ils peuvent exceptionnellement être utilisés en première intention sur avis d'un centre de référence ou de compétence.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KINERET est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Arthrite juvénile systémique

Considérant :

- la supériorité de KINERET démontrée versus placebo après un mois de traitement en double aveugle dans l'étude Quartier et al. chez des patients en échec de la corticothérapie (faible effectif et courte durée),
- l'absence de données versus les autres biothérapies ayant une AMM en deuxième intention à savoir le canakinumab (autre anti-IL 1) et le tocilizumab (anti-IL6), ne permettant pas de le situer par rapport à ces derniers,
- la place établie de KINERET dans la prise en charge de l'arthrite juvénile systémique (maladie rare) depuis de nombreuses années,

la Commission considère que KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'AJIs.

10.2.2 Maladie de Still de l'adulte (MSA)

Considérant :

- la faiblesse méthodologique des données d'efficacité disponibles (étude ouverte n'ayant pas montré de différence versus traitement de fond [DMARD] chez un faible effectif de patients, études observationnelles sans groupe contrôle) ne permettant pas d'apprécier sa quantité d'effet et,
- l'absence de données versus le canakinumab, autre anti-IL 1 disposant d'une AMM dans cette indication (non encore évalué par la Commission), ne permettant pas de le situer par rapport à ce dernier,
- la place établie de KINERET dans la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte depuis de nombreuses années particulièrement en l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM et prise en charge à ce jour,

la Commission considère que KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Still de l'adulte.

010.3 Population cible

D'après son libellé d'AMM, la population cible de KINERET est constituée par :

- les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois (pesant au moins 10 kg), atteints d'AJIs associée à des manifestations systémiques actives d'intensité modérée à sévère de la maladie, ou une activité persistante de la maladie malgré un traitement par AINS ou corticoïdes,

- les adultes atteints de MSA associée à des manifestations systémiques d'intensité modérée à sévère de la maladie, ou une activité persistante de la maladie malgré un traitement par AINS ou corticoïdes.

En France, il est estimé qu'environ 4 000 enfants sont atteints d'AJI³. Parmi ceux-ci, la proportion de patients ayant une forme systémique d'AJI est comprise entre 4 et 17%^{29,3}. Ainsi, en France, entre 160 et 680 enfants seraient atteints d'AJIs. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de ces patients qui ont une maladie active avec des signes systémiques actifs d'intensité modérée à sévère et qui nécessitent une épargne cortisonique ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée, ou qui ont une activité continue de la maladie malgré un traitement antérieur.

Concernant la MSA, la prévalence de cette maladie en Europe et au Japon est estimée entre 1 et 24/1 000 000³⁰. D'après les données INSEE 2017, il y aurait en France 54,12 millions d'adultes et adolescents de plus de 16 ans au 1er janvier 2017. Ainsi, le nombre de patients atteints de MSA en France serait compris entre 50 et 1 300 patients.

Selon le PNDS 2017⁹, 177 patients ont bénéficié d'une prise en charge en affection de longue durée hors liste pour MSA au sein du régime général de l'assurance maladie. Ce chiffre correspondrait à une prévalence de la maladie d'environ 3 à 4 cas par million dans la population âgée de plus de 15 ans.

Dans la MSA comme dans l'AJIs, aucune donnée épidémiologique ne permet de connaître la proportion de patients avec des signes systémiques actifs d'intensité modérée à sévère ou avec une activité continue malgré un traitement antérieur.

Selon le laboratoire, 243 patients atteints de MSA ont d'ores et déjà été traités par l'anakinra dans le cadre d'un usage hors AMM déclaré au laboratoire.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de ces patients atteints de MSA qui ont une activité continue de la maladie malgré un traitement antérieur.

Estimation

En conclusion, les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de KINERET dans ces maladies rares. Elle serait au maximum de 680 patients dans l'AJIs et de 1 300 patients dans la MSA, dont une partie recevait déjà l'anakinra dans le cadre d'un usage hors AMM.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

➤ **Conditionnements**

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

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

La Commission rappelle que KINERET est un médicament d'exception.

➤ **Demandes de données**

La Commission souhaite être destinataire des résultats :

- du registre « Pharmachild register » portant sur la tolérance long-terme et le syndrome d'activation macrophagique dans la maladie de Still prévu dans le cadre du PGR. Le rapport final est attendu en 2019.

²⁹ Ravelli A et al. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007 Mar 3;369(9563):767-78.

³⁰ Gerfaud-Valentin M et al. Pathophysiology, subtypes, and treatments of adult-onset Still's disease: An update. Rev Med Interne. 2015;36(5):319-27

- d'une étude de phase III (anaSTILLS - NCT03265132), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'anakinra dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte et de l'enfant est prévue, la date estimée de fin d'étude est le 31 décembre 2019 (81 patients prévus).